



MD/EP 4003989 T2 2024.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4003989 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 417/14 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
C07D 487/04 (2006.01.01)
A61K 31/4709 (2006.01.01)
A61K 31/427 (2006.01.01)
A61K 31/428 (2006.01.01)
A61K 31/404 (2006.01.01)
A61K 31/538 (2006.01.01)
A61K 31/4439 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
A61K 31/5025 (2006.01.01)
A61K 31/4155 (2006.01.01)
A61K 31/55 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61P 37/00 (2006.01.01)
A61P 37/02 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

MD/EP 4003989 T2 2024.06.30

(21) Numărul de depozit: e 2022 0595 (22) Data de depozit: 2020.07.28 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20751092.6, 2020.07.28 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 4003989, 2022.06.01 (31) Numărul cererii prioritare: 19188749 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2019.07.29 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 06/2024, 2024.06.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 52/2023, 2023.12.27 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2022, 2022.06.30
(71) Solicitanți: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LIMITED, GB (72) Inventatori: NOVAK Tibor, HU; DAVIDSON James Edward Paul, GB; PACZAL Attila, HU; STARCK Jérôme-Benoit, FR; KOTSCHY András, HU; MURRAY James Brooke, GB; BEDFORD Simon, GB; CHANRION Maïa, FR; COLLAND Frédéric, FR; DODSWORTH Mark Philip, GB; HERNER András, HU; MARAGNO Ana Leticia, FR; SANDERS Emma, GB; TIMÁRI Mátyás Pál, HU; WEBB Paul, GB (73) Titulari: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LIMITED, GB (74) Mandatar autorizat: ȚURCAN Cristian	

(54) Derivați de 6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazină și compuși înrudiți ca inhibitori de proteină Bcl-xL și agenți pro-apoptotici pentru tratarea cancerului

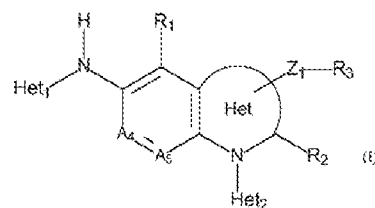
(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la derivați de 6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazină, 1,2,3,4-tetrahydrochinolină, 1 H-indol, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină, 1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il, 7H-pirol[2,3-c]piridazină, 5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepină derivați și înrudiți compuși cu formula (I) ca inhibitori de proteină Bcl-xL pentru utilizare ca agenți pro-apoptotici pentru tratarea cancerului, bolilor imune și autoimune. Formula (I). Descrierea dezvoltării preparării unor compuși exemplificativi (de exemplu, paginile 113 la 354 exemplele 1 la 221) precum și studii farmacologice cu date relevante (de exemplu, paginile 355 la 367; exemplele A la E; tabelele 1 la 5). Compușii exemplificatori sunt de ex. acid 2-{6-[(1,3-benzotiazol-2-il) amino]-1,2,3,4-

2
tetrahydrochinolin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic (exemplul 1) sau de exemplu. 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1 H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4 - acid metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic (exemplul 24).

Revendicări: 38

Figuri: 2



(54) 6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazine derivatives and related compounds as Bcl-xL protein inhibitors and pro-apoptotic agents for treating cancer

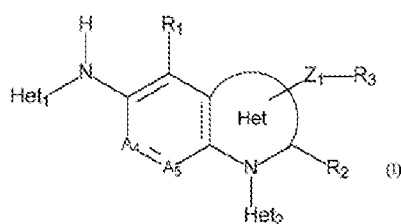
(57) Abstract:

1
The present invention discloses 6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazine, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1H-indole, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl, 7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazine, 5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepine derivatives and related compounds of formula (I) as Bcl-xL protein inhibitors for use as pro-apoptotic agents for treating cancer, autoimmune diseases or immune system diseases. Formula (I). The description discloses the preparation of exemplary compounds (e.g. pages 113 to 354 examples 1 to 221) as well as pharmacological studies with relevant data (e.g. pages 355 to 367; examples A to E; tables 1 to 5). Exemplary compounds are e.g. 2-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl) amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl}-1,3-thiazole-

2
4-carboxylic acid (example 1) or e.g. 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridine-2-carboxylic acid (example 24).

Claims: 38

Fig.: 2



Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

Prezenta invenție se referă la derivați de 6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il, la compoziții farmaceutice care îi conțin și la utilizări ale acestora ca agenți pro-apoptotici. Compușii conform prezentei invenții inhibă activitatea proteinei Bcl-xL și pot fi de interes în tratamentul cancerului, bolilor imune și autoimune.

CONTEXTUL INVENȚIEI

Apoptoza (moartea celulară programată) este o cale conservată evolutiv, esențială pentru homeostazia tisulară, dezvoltarea și îndepărtarea celulelor deteriorate. Dereglarea apoptozei contribuie la boli umane, incluzând afecțiunile maligne, tulburările neurodegenerative, bolile sistemului imunitar și bolile autoimune (Hanahan și Weinberg, Cell. 2011 Mar 4;144(5): 646-74; Marsden și Strasser, Annu Rev Immunol. 2003; 21: 71-105; Vaux și Flavell, Curr Opin Immunol. 2000 Dec;12(6): 719-24). Ocolirea apoptozei este recunoscută ca un semn distinctiv al cancerului, participând la dezvoltarea, precum și la extinderea susținută a tumorilor și la rezistența la tratamentele anti-cancer (Hanahan și Weinberg, Cell. 7 ianuarie 2000; 100(1): 57-70).

Familia proteinei Bcl-2 cuprinde regulatori cheie ai supraviețuirii celulare care pot suprima (*de exemplu*, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) sau promova (*de exemplu*, Bad, Bax) apoptoza (Gross și colab., Genes Dev. 1999 august 1; 13(15): 1899-911, Youle și Strasser, Nat. Pr. Mol. Cell Biol. 2008 ian; 9(1): 47-59).

În fața stimulilor de stres, faptul dacă o celulă supraviețuiește sau suferă apoptoză depinde de gradul de împerechere dintre membrii familiei Bcl-2 care promovează moartea celulară cu membrii familiei care promovează supraviețuirea celulară. În cea mai mare parte, aceste interacțiuni implică cuplarea domeniului de omologie Bcl-2 3 (BH3) al membrilor familiei proapoptotice într-o nișă de pe suprafața membrilor pro-supraviețuire. Prezența domeniului de omologie Bcl-2 (BH) definește apartenența la familia Bcl-2, care este împărțită în trei grupuri principale, în funcție de domeniile BH particulare prezente în proteină. Membrii pro-supraviețuire precum Bcl-2, Bcl-xL și Mcl-1 conțin domeniile BH 1-4, în timp ce Bax și Bak, efectorii proapoptotici ai permeabilizării membranei exterioare mitocondriale în timpul apoptozei, conțin domeniile BH 1-3 (Youle și Strasser, Nat. Pr. Mol. Cell Biol. 2008 ian; 9(1): 47-59).

Supraexprimarea membrilor pro-supraviețuire ai familiei Bcl-2 este un semn distinctiv al cancerului și s-a demonstrat că aceste proteine joacă un rol important în dezvoltarea tumorii, întreținerea și rezistența la terapia anti-cancer (Czabotar și colab., Nat. Pr. Mol. Cell Biol. 2014 ian; 15(1): 49-63). Bcl-xL (numit și BCL2L1, de la BCL2-like 1) este frecvent amplificat în cancer (Beroukhim și colab., Nature 2010 Feb 18; 463(7283): 899-905) și s-a demonstrat că exprimarea sa se corelează invers cu sensibilitatea la mai mult de 120 de molecule terapeutice anti-cancer dintr-un spectru reprezentativ de linii de celule canceroase (NCI-60) (Amundson și colab., Cancer Res. 1 noiembrie 2000; 60(21): 6101-10).

În plus, mai multe studii care utilizează modele de șoareci knockout transgenici și supraexprimarea transgenică a membrilor familiei Bcl-2 au evidențiat importanța acestor proteine în bolile sistemului imunitar și bolile autoimune (pentru o recenzie, vezi Merino și colab., Apoptosis 2009 Apr; 14(4): 570-83. doi: 10.1007/s10495-008-0308-4.PMID: 19172396). Supraexprimarea transgenică a Bcl-xL în compartimentul celulelor T a dus la rezistența la apoptoză indusă de glucocorticoizi, radiații-g și reticularea CD3, sugerând că supraexprimarea de Bcl-xL transgenică poate reduce apoptoza în celulele T în repaus și activate (Droin și colab., Biochim Biophys Acta 2004 Mar 1; 1644(2-3): 179-88. doi: 10.1016/j.bbamer.2003.10.011.PMID: 14996502). În probe de la pacienți, s-a observat o exprimare persistentă sau ridicată a proteinelor familiei de Bcl-2 anti-apoptotice (Pope și colab., Nat Rev Immunol. 2002 iulie; 2(7): 527-35. doi: 10.1038/nri846.PMID: 12094227). În special, celulele T izolate din articulațiile pacienților cu artrită reumatoidă au prezentat o exprimare crescută de Bcl-xL și au fost rezistente la apoptoză spontană (Salmon și colab., J Clin Invest. 1997 februarie 1; 99(3): 439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). Utilizarea mimeticelelor de BH3 a demonstrat, de asemenea, beneficii în modele preclinice de boli ale sistemului imunitar și boli autoimune. Tratamentul cu ABT-737 (inhibitor de Bcl-2, Bcl-xL și Bcl-w) a dus la inhibarea puternică a proliferării limfocitelor in vitro. Fapt important, șoarecii tratați cu ABT-737 în modele animale de artrită și lupus au arătat o scădere semnificativă a severității bolii (Bardwell și colab., J Clin Invest. 1997 februarie 1; 99(3): 439-46. doi:

10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). În plus, s-a demonstrat că ABT-737 a prevenit activarea, proliferarea și citotoxicitatea celulelor T alogene *in vitro* și a inhibat răspunsurile celulelor T și B alogene după transplantul de piele cu selectivitate ridicată pentru celulele limfoide (Cippa și colab., Transpl Int. 2011 iulie; 24(7): 722-32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01272.x. Epub 2011 25 mai.PMID: 21615547).

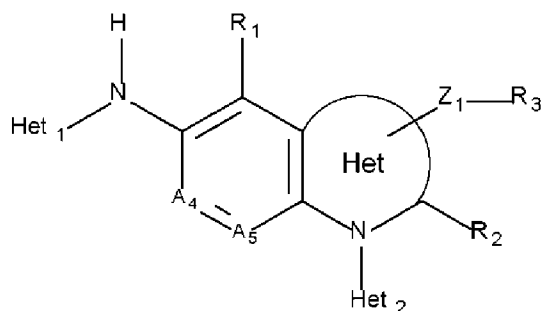
5 Descoperirile indicate mai sus au motivat descoperirea și dezvoltarea unei noi clase de medicamente numite mimetice de BH3. Aceste molecule sunt capabile să perturbe interacțiunea dintre membrii proapoptotici și antiapoptotici ai familiei de Bcl-2 și sunt inductori potenți ai apoptozei. Această nouă clasă de medicamente include inhibitori ai Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w și Mcl-1. Primele mimetice de BH3 descrise au fost ABT-737 și ABT-263, care țintesc Bcl-2, Bcl-xL și Bcl-w (Park și colab., J. Med. Chem. 10 2008 Nov 13; 51(21): 6902-15; Roberts și colab., J. Clin. Oncol. 10 feb 2012; 30(5): 488-96). După aceea, au fost descoperiți, de asemenea, inhibitori selectivi ai Bcl-2 (ABT-199 și S55746 - Souers și colab., Nat Med. 2013 Feb; 19(2): 202-8; Casara și colab., Oncotarget 2018 Apr 13; 9(28): 20075-20088), Bcl-xL (A-1155463 și A-1331852 - Tao și colab., ACS Med Chem Lett. 26 august 2014; 5(10): 1088-93; Levenson și colab., Sci Transl Med. 2015 Mar 18; 7(279): 279ra40) și Mcl-1 (A-1210477, S63845, 15 S64315, AMG-176 și AZD-5991 - Levenson și colab., Cell Death Dis. 2015 15 ianuarie; 6:e1590.; Kotschy și colab., Nature 2016, 538, 477-482; Maragno și colab., AACR 2019, Poster #4482; Kotschy și colab., WO 2015/097123; Caenepeel și colab., Cancer Discov. 2018 Dec; 8(12): 1582-1597; Tron și colab., Nat. Commun. 17 decembrie 2018; 9(1): 5341). Inhibitorul de Bcl-2 selectiv ABT-199 este acum aprobat pentru tratamentul pacienților cu LLC și AML în terapie combinată, în timp ce ceilalți inhibitori sunt încă în curs de dezvoltare preclinică sau clinică. În modele preclinice, ABT-263 a demonstrat 20 activitate în mai multe afecțiuni hematologice maligne și tumori solide (Shoemaker și colab., Clin. Cancer Res. 2008 iunie 1; 14(11): 3268-77; Ackler și colab., Cancer Chemother. Pharmacol. Oct 2010; 66(5): 869-80; Chen și colab., Mol. Cancer Ther. 2011 Dec; 10(12): 2340-9). În studii clinice, ABT-263 a prezentat activitate antitumorală obiectivă în afecțiuni maligne limfoide (Wilson și colab., Lancet Oncol. 25 2010 Dec; 11(12): 1149-59; Roberts și colab., J. Clin. Oncol. 10 februarie 2012; 30(5): 488-96) și activitatea sa este investigată în combinație cu mai multe terapii în tumori solide. Inhibitorii de Bcl-xL selectivi, A-1155463 sau A-1331852, au prezentat *in vivo* activitate în modele preclinice de T-ALL (leucemie limfoblastică acută cu celule T) și diferite tipuri de tumori solide (Tao și colab., ACS Med. Chim. Lett. 26 august 2014; 5(10): 1088-93; Levenson și colab., Sci. Transl. Med. 2015 Mar 18; 7(279): 279ra40). În plus, WO 2017/214233, WO 2013/055897 și WO 2010/080503 dezvăluie derivați ai acidului 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-il-carbamoi)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]-3-piridin-2-carboxilic ca inhibitori 30 ai proteinei Bcl-xL pentru utilizare ca agenți pro-apoptotici în tratamentul cancerului. Inhibitorii selectivi ai Mcl-1 au dovedit activitate *in vivo* promițătoare în mai multe tipuri de afecțiuni maligne ale celulelor hematologice în modele preclinice, iar trei dintre aceștia, S64315, AMG176 și AZD5991, sunt în prezent 35 investigați în studii clinice (Yang și colab., Eur. J. Med. Chim. 8 mai 2019; 177: 63-75). Prin urmare, mimeticele de BH3 reprezintă o abordare extrem de atractivă pentru dezvoltarea de noi terapii în oncologie și în domeniul bolilor imune și autoimune. În special, este nevoie de molecule mici care inhibă în mod selectiv proteina Bcl-xL. Prezenta invenție satisface această nevoie.

40 REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție prevede inhibitori de Bcl-xL selectivi puternici cu formula (I) așa cum este definit mai jos. Am demonstrat că acești compuși sunt capabili să inducă apoptoza celulelor canceroase *in vivo*, declanșând regresia tumorii la șoareci. Pe baza proprietăților lor pro-apoptotice, compușii conform 45 invenției ar putea fi de interes pentru tratamentul patologiilor care implică o dereglare a apoptozei, cum ar fi, de exemplu, cancerul, bolile autoimune și bolile sistemului imunitar. În plus, acești compuși au fost bine tolerați la șoareci, fără o pierdere în greutate corporală relevantă clinic la tratamentul cu doze eficiente, indicând o posibilă marjă terapeutică pentru utilizarea acestor molecule mici care țintesc Bcl-xL în tratamentul cancerului. În acord cu rolul descris anterior al Bcl-xL în reglarea duratei de viață a trombocitelor (Zhang și colab., Cell Death Differ. 2007 mai; 14(5): 943-51; Mason și colab., Cell. 23 50 martie 2007; 128(6): 1173-86), am observat o reducere a numărului de trombocite circulante după tratamentul șoarecilor cu acești inhibitori, cu recuperare după oprirea tratamentului. Având în vedere acest efect în supraviețuirea trombocitelor, inhibitorii de Bcl-xL conform prezentei invenții ar putea fi utilizați, de asemenea, și pentru tratarea bolilor sau afecțiunilor caracterizate printr-un exces sau o 55 activitate dereglată a trombocitelor, cum ar fi, de exemplu, afecțiuni pro-trombotice.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Într-o primă variantă de realizare (E1), prezenta invenție prevede compuși cu formula (I):

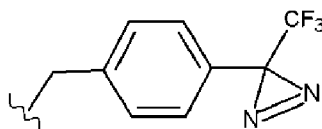


în care:

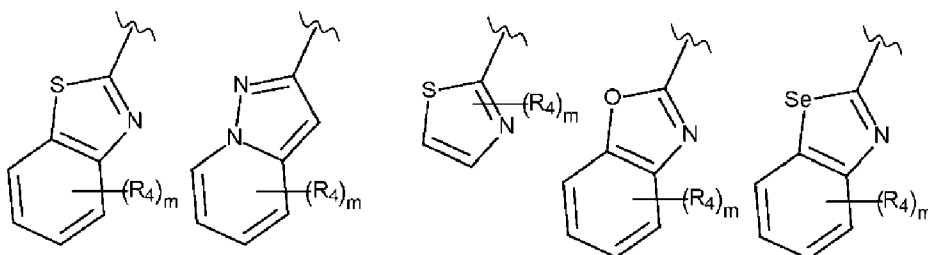
- ◆ porțiunea Het reprezintă un inel aromatic sau nearomatic condensat compus din 5 până la 7 membri ai inelului, care poate conține, pe lângă azot, un heteroatom suplimentar sau o grupare selectată dintre oxigen, sulf și C=O,
- ◆ A₄ și A₅ în mod independent unul de altul reprezintă un atom de carbon sau un atom de azot, de preferință A₄ și A₅ reprezintă fiecare un atom de azot,
- ◆ Z₁ reprezintă o legătură, -N(R)- sau -O-, în care R reprezintă un hidrogen sau un C₁-C₆alchil liniar sau ramificat,
- ◆ R₁ reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat opțional substituit cu un hidroxil sau o grupare C₁-C₆ alcoxi; C₃-C₆cicloalchil; trifluorometil; C₁-C₆alchilen-heterocicloalchil liniar sau ramificat în care gruparea heterocicloalchil este opțional substituită cu o grupare alchil C₁-C₆ liniar sau ramificat;
- ◆ R₂ reprezintă un hidrogen sau un metil;
- ◆ R₃ reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; C₁-C₄alchil liniar sau ramificat; -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 și :

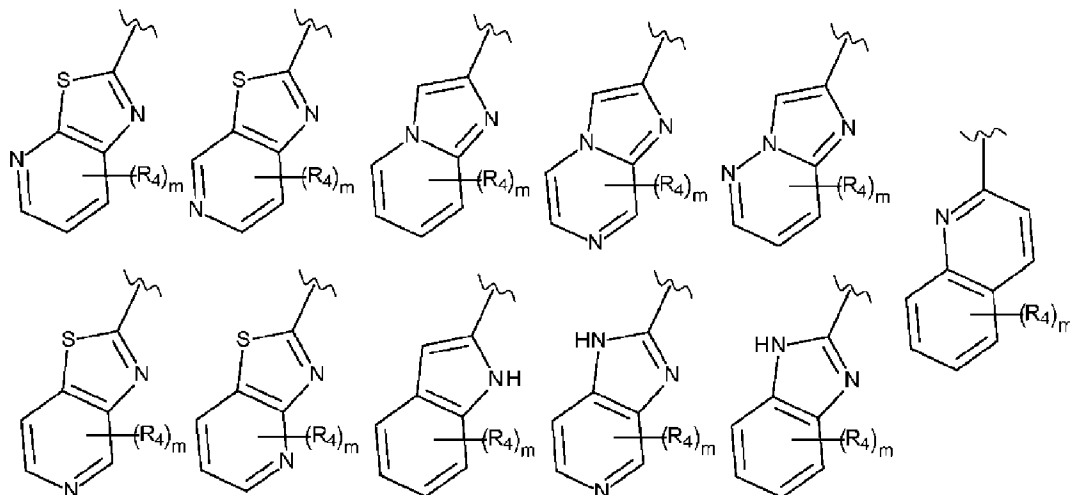
$$-X_1-\equiv\text{CH}$$

- ◆ R_a și R_b în mod independent unul de altul reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; heterocicloalchil; -SO₂-fenil în care fenilul poate fi substituit cu un C₁-C₆alchil liniar sau ramificat; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat opțional substituit cu una sau două grupări hidroxil; C₁-C₆alchilen-SO₂OH; C₁-C₆alchilen-SO₂O⁻; C₁-C₆alchilen-COOH; C₁-C₆alchilen-PO(OH)₂; C₁-C₆alchilen-NR_dR_e; C₁-C₆alchilen-N⁺R_dR_eR_f; C₁-C₆alchilen-fenil în care fenilul poate fi substituit cu o grupare C₁-C₆alcoxi; gruparea:

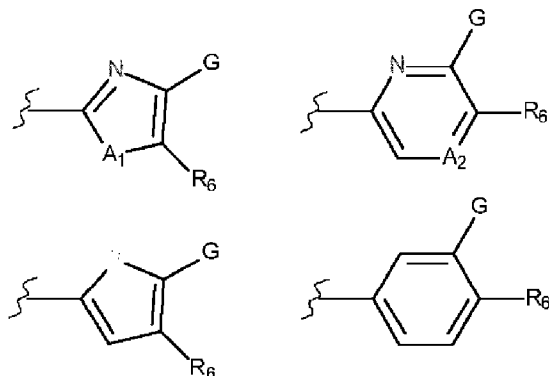


- sau R_a și R_b formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B₁;
- sau R_a, R_b și R_c formează cu atomul de azot care îi poartă un C₃-C₈heterocicloalchil cu punte;
- ◆ R_c, R_d, R_e, R_f, în mod independent unul de celălalt reprezintă un hidrogen sau o grupare alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată,
- sau R_d și R_e se formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B₂,
- sau R_d, R_e și R_f formează cu atomul de azot care îi poartă un C₃-C₈heterocicloalchil cu punte;
- ◆ Het₁ reprezintă o grupare selectată dintre:





◆ Het₂ reprezintă o grupare selectată dintre:



5

◆ A₁ este -NH-, -N(C₁-C₃alchil), O, S sau Se,

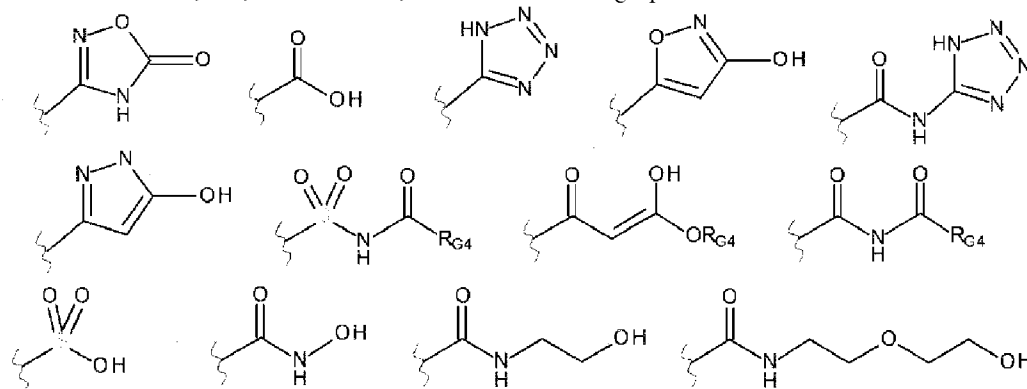
◆ A₂ este N, CH sau C(R₅),

◆ G este selectat din grupul format din: -C(O)OR_{G3}, -C(O)NR_{G1}R_{G2}, -C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)R_{G2},
 10 -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}, halogen, -NR₂, și -CN, în care:

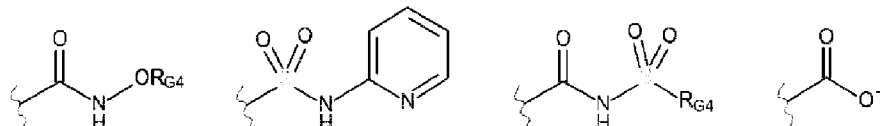
- R_{G1} și R_{G2} la fiecare apariție, este selectată fiecare independent din grupul constând din hidrogen, C₁-
 15 C₆alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen, C₂-C₆alchenil, C₂-C₆alchinil, C₃-
 C₆cicloalchil, fenil și -(CH₂)₁₋₄-fenil;

- R_{G3} este selectat din grupul format din C₁-C₆alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen,
 C₂-C₆alchenil, C₂-C₆alchinil, C₃-C₆cicloalchil, fenil și -(CH₂)₁₋₄-fenil; sau

R_{G1} și R_{G2}, împreună cu atomul de care fiecare este atașat sunt combinate pentru a forma un C₃-
 C₈heterocicloalchil; sau, ca alternativă, G este selectat din grupul format din:



20



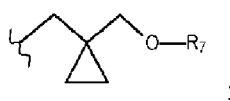
în care R_{G4} este selectat dintre C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil și C_3 - C_6 cicloalchil,

5

- ◆ R_4 reprezintă un atom de hidrogen, fluor, clor sau brom, o grupare metil, hidroxil sau metoxi,
- ◆ R_5 reprezintă o grupare selectată dintre: C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen; C_2 - C_6 alchenil; C_2 - C_6 alchinil; halogen sau -CN,
- ◆ R_6 reprezintă o grupare selectată dintre:

10

- hidrogen;
- C_2 - C_6 alchenil;
- X_2 -O- R_7 ;

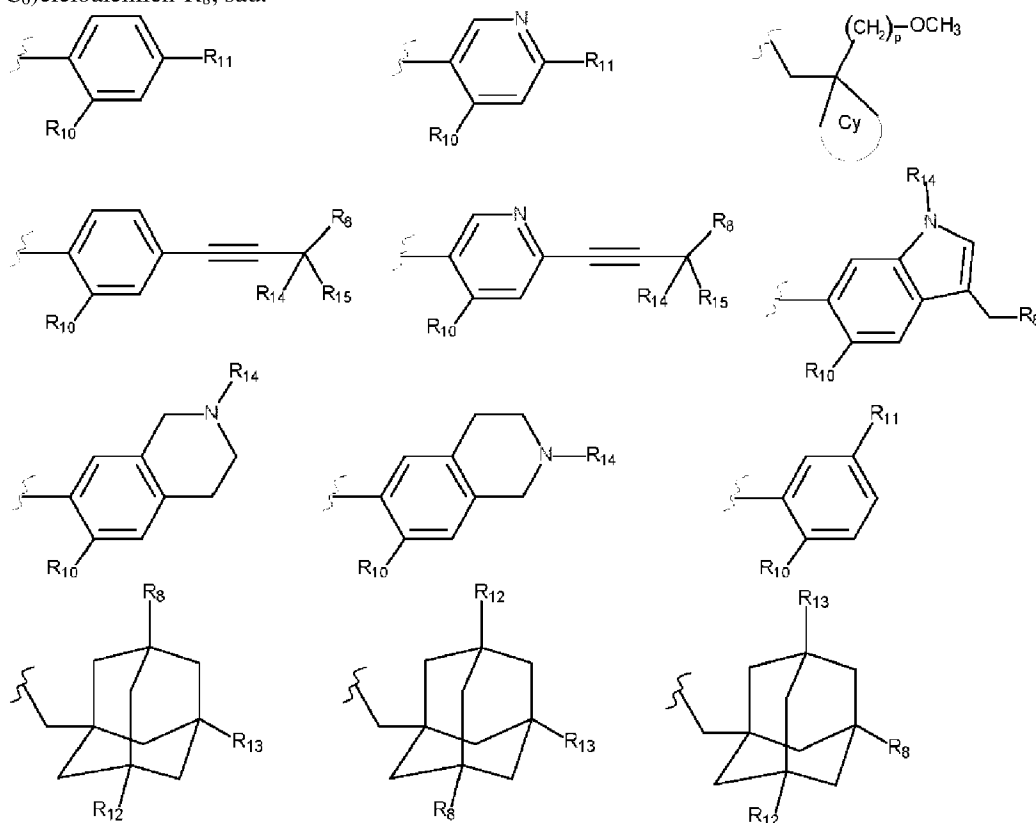


15

- X_2 -NSO₂- R_7 ;
- C=C(R_9)- Y_1 -OR₇;
- C_3 - C_6 cicloalchil;
- C_3 - C_6 heterocicloalchil opțional substituit cu o grupare hidroxil;
- C_3 - C_6 cicloalchilen- Y_2 - R_7 ;

20

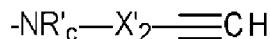
- grupare C_3 -Ceheterocicloalchilen- Y_2 - R_7 ,
- o grupare heteroarilen- R_7 opțional substituită cu o grupare C_1 - C_6 alchil liniar sau ramificat,
- ◆ R_7 reprezintă o grupare selectată dintre: o grupare C_1 - C_6 alchil liniar sau ramificat; (C_3 - C_6)cicloalchilen- R_8 ; sau:



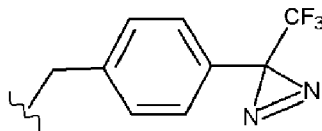
25

în care Cy reprezintă un C_3 - C_8 cicloalchil,

◆ R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat, -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 și :



- 5 ◆ R₉ reprezintă o grupare selectată dintre C₁-C₆alchil liniar sau ramificat, trifluormetil, hidroxil, halogen, C₁-C₆alcoxi,
 ◆ R₁₀ reprezintă o grupare selectată dintre hidrogen, fluor, clor, brom, -CF₃ și metil,
 ◆ R₁₁ reprezintă o grupare selectată dintre hidrogen, halogen, C₁-C₃alchilen-R₈, -O-C₁-C₃alchilen-R₈,
 10 -CO-NR'_bR'_i și -CH=CH-C₁-C₄alchilen-NR'_bR'_i, -CH=CH-CHO, C₃-C₈cicloalchilen-CH₂-R₈, C₃-C₈heterocicloalchilen-CH₂-R₈,
 ◆ R₁₂ și R₁₃, independent unul de altul, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare metil,
 ◆ R₁₄ și R₁₅, independent unul de altul, reprezintă un hidrogen sau o grupare metil sau R₁₄ și R₁₅ se formează cu atomul de carbon care îi poartă un ciclohexil,
 ◆ R_h și R_i, în mod independent unul de altul, reprezintă un hidrogen sau o grupare C₁-C₆alchil liniar sau
 15 ramificat,
 ◆ X₁ reprezintă o grupare C₁-C₄ alchilen liniar sau ramificat opțional substituită cu una sau două grupări selectate dintre trifluormetil, hidroxil, halogen, C₁-C₆alcoxi,
 ◆ X₂ reprezintă o grupare C₁-C₆alchilen liniar sau ramificat opțional substituită cu una sau două grupări selectate dintre trifluormetil, hidroxil, halogen, C₁-C₆alcoxi,
 20 ◆ X'₂ reprezintă un C₁-C₆alchilen liniar sau ramificat,
 ◆ R'_a și R'_b în mod independent unul de altul, reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; heterocicloalchil; -SO₂-fenil în care fenilul poate fi substituit cu un C₁-C₆alchil liniar sau ramificat; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat opțional substituit cu unul sau doi hidroxil sau grupări C₁-C₆ alcoxi; C₁-C₆alchilen-SO₂OH; C₁-C₆alchilen-SO₂O⁻; C₁-C₆alchilen-COOH; C₁-C₆alchilen-PO(OH)₂; C₁-C₆alchilen-NR'_aR'_e; C₁-C₆alchilen-N⁺R'_dR'_eR'_f; C₁-C₆alchilen-O-C₁-C₆alchilen-OH; C₁-C₆alchilen-fenil în care fenilul
 25 poate fi substituit cu un hidroxil sau un grupare C₁-C₆alcoxi; gruparea:



- sau R'_a și R'_b formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B₃,
 30 sau R'_a, R'_b și R'_c formează cu atomul de azot care îi poartă un C₃-C₈heterocicloalchil cu punte,
 ◆ R'_c, R'_d, R'_e, R'_f, în mod independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen sau o grupare C₁-C₆ alchil liniar sau ramificat,
 sau R'_d și R'_e formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B₄,
 sau R'_d, R'_e și R'_f formează cu atomul de azot care îi poartă un C₃-C₈heterocicloalchil cu punte;
 35 ◆ Y₁ reprezintă un C₁-C₄alchilen liniar sau ramificat,
 ◆ Y₂ reprezintă o legătură, -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 sau 2,
 ◆ p=1, 2, 3 sau 4,
 40 ◆ B₁, B₂, B₃ și B₄, în mod independent unul de celălalt, reprezintă o grupare C₃-C₈ heterocicloalchil, care grupare poate: (i) să fie o grupare mono- sau bi-ciclică, în care gruparea biciclică include un sistem inelar condensat, cu punte sau spiro, (ii) să conțină, în plus față de atomul de azot, unul sau doi heteroatomi selectat în mod independent dintre oxigen, sulf și azot, (iii) să fie substituită cu una sau două grupări selectate dintre: fluor, brom, clor, C₁-C₆alchil liniar sau ramificat, hidroxil, -NH₂, oxo sau piperidinil,
 45 de asemenea, înțelegându-se că:
 - „aril” înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil,
 - „heteroaril” înseamnă orice grupare mono- sau biciclică compusă din 5 până la 10 membri în inel, având cel puțin o porțiune aromatică și conținând de la 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre
 50 oxigen, sulf și azot (inclusiv atomi de azot cuaternari);
 - „cicloalchil” înseamnă orice grupare carbociclică nearomatică mono- sau biciclică conținând de la 3 până la 10 membri în inel, care poate include sisteme inelare condensate, cu punte sau spiro;

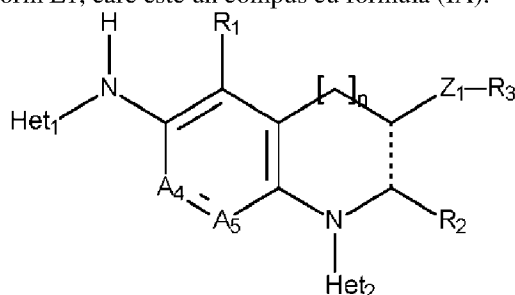
- „heterocicloalchil” înseamnă orice grupare carbociclică nearomatică mono- sau biciclică, compusă din 3 până la 10 membri în inel și care conține de la unu până la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO₂ și azot, înțelegându-se că gruparea biciclică poate fi fuzionată sau de tip spiro,
 - heteroarilenă, cicloalchilenă, heterocicloalchilenă înseamnă un heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil divalent,
 enantiomerii și diastereoizomerii săi și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

Dintre acizii acceptabili farmaceutic pot fi menționați, fără a implica vreo limitare, acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid fosfonic, acid acetic, acid trifluoracetic, acid lactic, acid piruvic, acid malonic, acid succinic, acid glutaric, acid fumaric, acid tartric, acid maleic, acid citric, acid ascorbic, acid oxalic, acid metansulfonic și acid camforic.

Dintre bazele acceptabile farmaceutic pot fi menționate, fără a implica vreo limitare, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, trietilamina și terț-butilamina.

Alte variante de realizare (E) enumerate ale invenției sunt descrise în lucrarea de față. Se va recunoaște că trăsăturile specificate în fiecare variantă de realizare pot fi combinate cu alte trăsături specificate pentru a furniza alte variante de realizare ale prezentei invenții.

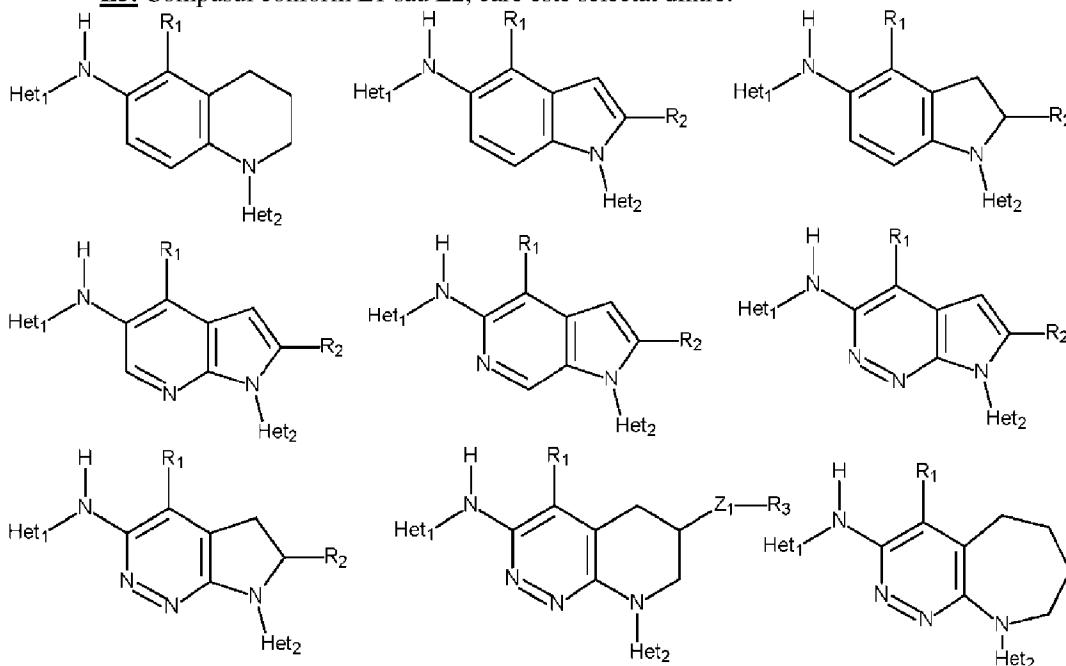
E2. Compusul conform E1, care este un compus cu formula (IA):



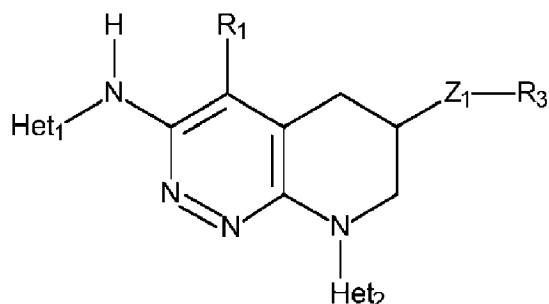
E3. Compusul conform E1 sau E2 în care Z₁ reprezintă -NH- sau -O-.

E4. Compusul conform oricăreia dintre E1 până la E3 în care R₃ reprezintă -X₁-NR_aR_b, de preferință gruparea -C₂H₅-NH-CH₃.

E5. Compusul conform E1 sau E2, care este selectat dintre:

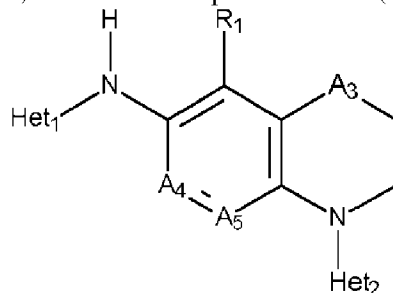


E6. Compusul conform E5, care este un compus cu formula (IB):



E7. Compusul conform E6 în care Z_1 reprezintă o legătură și R_3 reprezintă un atom de hidrogen.

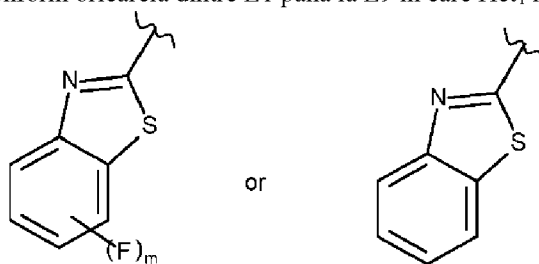
E8. Compusul conform E1, care este un compus cu formula (IC):



5 în care A_3 reprezintă un atom de oxigen sau de sulf.

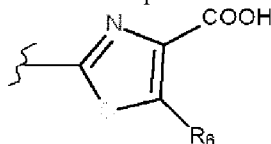
E9. Compusul conform oricăreia dintre E1 până la E8 în care R_1 reprezintă un atom de hidrogen, un metil sau o grupare ciclopropil, de preferință un metil.

E10. Compusul conform oricăreia dintre E1 până la E9 în care Het_1 reprezintă:

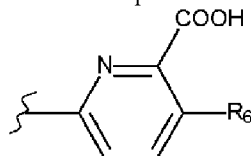


10

E11. Compusul conform oricăreia dintre E1 până la E10 în care Het_2 reprezintă:



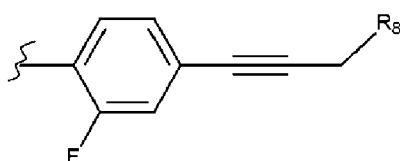
E12. Compusul conform oricăreia dintre E1 până la E10 în care Het_2 reprezintă:



15

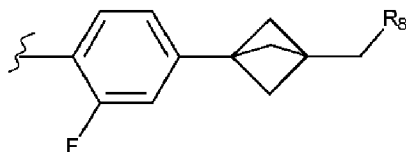
E13. Compusul conform E11 în care R_6 reprezintă o grupare $-X_2-OR_7$ în care X_2 este o grupare propilenă.

E14. Compusul conform E13 în care R_7 reprezintă următoarea grupare:

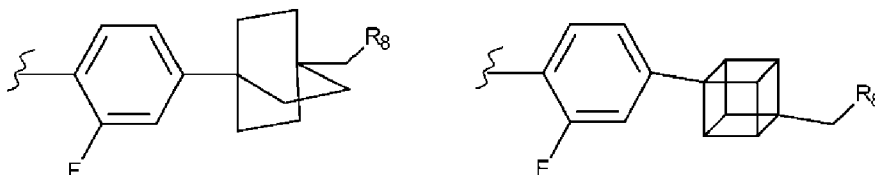


20

E15. Compusul conform E13 în care R₇ reprezintă următoarea grupare:



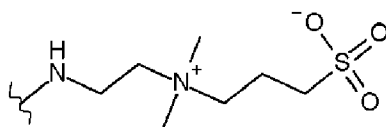
E16. Compusul conform E13 în care R₇ reprezintă următoarea grupare:



E17. Compusul conform oricăreia dintre E14 până la E16 în care R₈ reprezintă NR'_aR'_b.

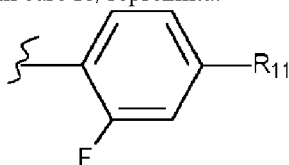
E18. Compusul conform oricăreia dintre E14 până la E16 în care R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: dimetilamino, dietilamino, diizopropilamino, diizobutilamino, metilamino, etilamino, etil(metil)amino, 4-metil-piperazin-1-il, piperazin-1-il, pirolidin-1-il, azetidin-1-il, 1-piperidil, 4-morfolinil, 4,4-difluorpiperidin-1-il, 3,3-difluorpiperidin-1-il, 3-hidroxi-1-piperidil, (1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il, 4-(1-piperidil)-1-piperidil, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il, (1*S*,5*R*)-6,6-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il, 2-(dimetilamino)etilamino, 3-piperazin-1-il, (3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il, (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,

și:



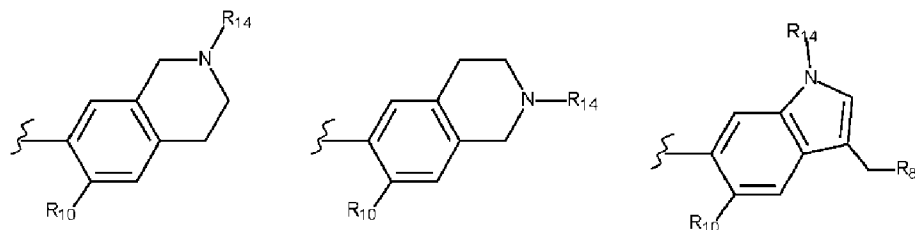
E19. Compusul conform oricăreia dintre E14 până la E16 în care R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: bis[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino, amino, [(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino, [(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino, acetyl(metil)amino, 3-hidroxiopropilamino.

E20. Compusul conform E13 în care R₇ reprezintă:



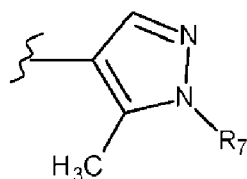
în care R₁₁ este selectat dintre 3-(dimetilamino)propil, 3-(metilamino)propil, aminometil, 2-(dimetilamino)etil, 4-(dimetilamino)butil, 2-(metilamino)etil, 4-(metilamino)butil, 3-(azetidin-1-il)propil, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propil, 3-pirolidin-1-ilpropil, 3-morfolinopropil, 3-(1-piperidil)propil, 3-[(1*R*,5*S*)-6,6-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il și 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil.

E21. Compusul conform E13 în care R₇ reprezintă o grupare selectată dintre:

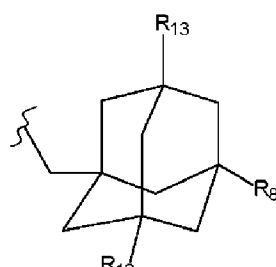
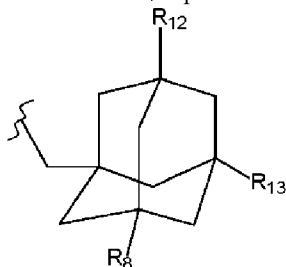
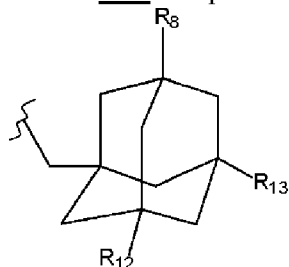


E22. Compusul conform E12 în care R₆ reprezintă:

12



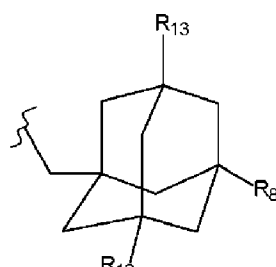
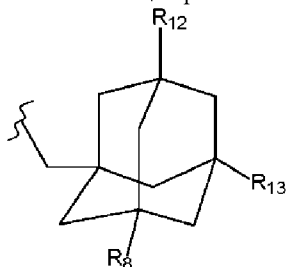
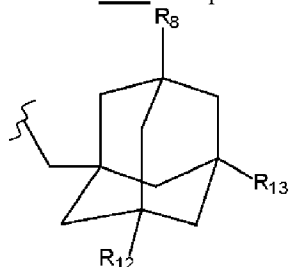
E23. Compusul conform E22 în care R₇ reprezintă o grupare selectată dintre:



5

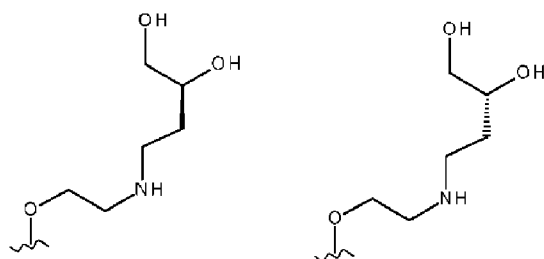
în care R₈ reprezintă -O-X'₂-NR'_aR'_b sau -X'₂-NR'_aR'_b.

E24. Compusul conform E22 în care R₇ reprezintă o grupare selectată dintre:



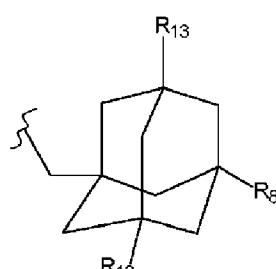
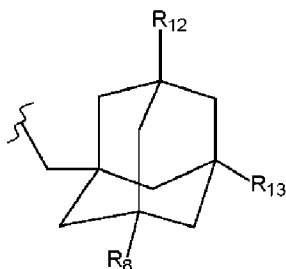
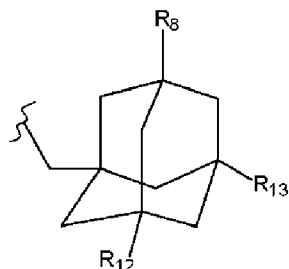
în care R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen, 2-(metilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi, 4-metilpiperazin-1-il și:

10



E25. Compusul conform E22 în care R₇ reprezintă o grupare selectată dintre:

15



în care R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: 2-pirolidin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[[[(3R)-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-izopropilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[(4-

20

hidroxifenil)metilamino]etoxi, 2-[2-hidroxietyl(metil)amino]etoxi, 2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi, 2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi, 3-pirolidin-1-ilpropil, 3-(dimetilamino)propil, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propil, 3-morfolinopropil, 3-(3-hidroxiipropilamino)propil, 3-(4-hidroxibutilamino)propil, 3-[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino]propil, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propil, 3-[4-hidroxibutil(metil)amino]propil, 3-[3-hidroxiipropil(metil)amino]propil, 3-[3-bis(3-hidroxiipropil)amino]propil, 3-piperazin-1-ilpropil.

E26. Compusul conform oricăreia dintre E1, E2 și E6 în care R₃ reprezintă -X₁-PO(OH)₂, -X₁-SO₂(OH), -X₁-NR_aR_b; -X₁-N⁺R_aR_bR_c, în care R_a sau R_b, sau ambele, reprezintă o grupare selectată dintre C₁-C₆alchilen-SO₂OH, C₁-C₆alchilen-SO₂O⁻ și C₁-C₆alchilen-PO(OH)₂.

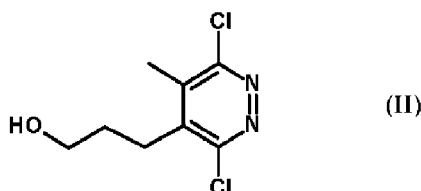
E27. Compusul conform oricăreia dintre E1, E2 și E6 în care R₈ reprezintă -NR'_aR'_b; -N⁺R'_aR'_bR'_c; -NH-X'₂-N⁺R'_aR'_bR'_c, în care R'_a și R'_b, sau ambele, reprezintă o grupare selectată din C₁-C₆alchilen-SO₂OH și C₁-C₆alchilen-PO(OH)₂.

E28. Un compus conform E1 selectat din următorul grup:

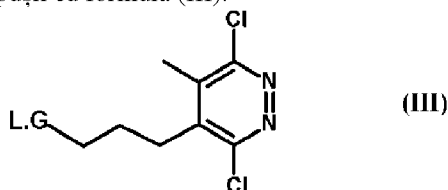
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-
{2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-
carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-(diizopropilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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-
carboxilic ,
- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 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]piridin-2-
carboxilic,

- acid 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-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-5-(3-{4-[3-(etilamino)-3-metilbut-1-in-1-il]-2-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic ,
- 5 - acid 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}piridin-2-carboxilic,
enantiomerii și diastereoizomerii săi și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic.
- E29.** Un compus conform E1 selectat din următorul grup:
- 10 - acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- acid 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-pirolidin-1-iletoksi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- 15 - acid 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]piridin-2-carboxilic,
- acid 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-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-
- 20 carboxilic,
- acid 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-hidroxiutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- acid 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-dihidroxiutil]amino)etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- 25 - acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-(1-{3-(2-[(3R)-3,4-dihidroxiutil]amino)etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- acid 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-hidroxiutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-
- 30 carboxilic,
- acid 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-hidroxiutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-
- 35 carboxilic,
- acid 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-dihidroxiutil]-metil-amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- acid 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-iletoksi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- 40 - acid 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-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- acid 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]piridin-2-carboxilic,
- 45 - acid 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]piridin-2-carboxilic,
- acid 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-izopropilpiperazin-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,
- 50 - acid 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]piridin-2-carboxilic,
- acid 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]piridin-2-
- 55 carboxilic,
- acid 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-(2-hidroxiutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]piridin-2-carboxilic,
- 5 - acid 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]piridin-2-carboxilic,
- acid 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-hidroxietyl)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-
carboxilic,
- 10 - acid 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-hidroxietyl)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-
carboxilic,
- acid 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-hidroxietyl)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-
15 carboxilic,
- acid 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-sulfoetyl)amino]etoxi}adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}piridin-2-
carboxilic,
- acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-
20 [[3-[2-[(4-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-
carboxilic,
- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
25 [4-[3-[(3*S*)-3,4-dihidroxietyl]amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-
[2-fluor-4-[3-(3-hidroxietylaminoprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
enantiomerii și diastereoizomerii săi și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabile
farmaceutic.
- 30 **E30.** Procedeu de preparare a unui compus cu formula (I) conform E6, în care procedeul este
caracterizat prin aceea că se utilizează ca materie primă compusul cu formula (II):



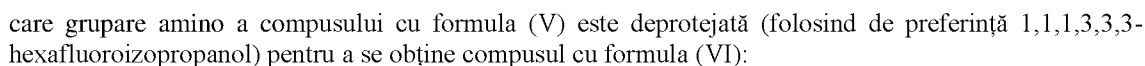
- 35 compus cu formula (II) care este supus unei încorporări de grupare detașabilă (folosind de preferință
iodarea) pentru a se obține compușii cu formula (III):



- în care L.G reprezintă o grupare detașabilă (de preferință un atom de halogen, mai preferabil iod), care
compus cu formula (III) este supus în continuare unei reacții de cuplare, într-un mediu apos sau organic
40 (de preferință acetonă), în prezența unei baze (de preferință carbonat de cesiu), cu un compus cu formula
(IV):



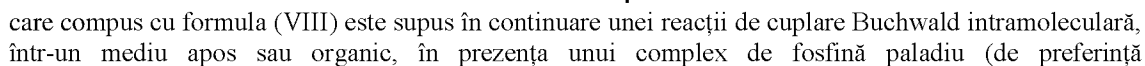
reprezintă o grupare de protecție (de preferință o grupare *terț*-butoxicarbonil), pentru a se obține compusul cu formula (V):



care compus cu formula (VI) este supus unei reacții de cuplare Suzuki, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui complex de fosfină paladiu (de preferință $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$), a unei baze (de preferință Cs_2CO_3) și a unui compus cu formula (VII):



în care R_7 este așa cum este definit în formula (I), pentru a se obține compusul cu formula (VIII):



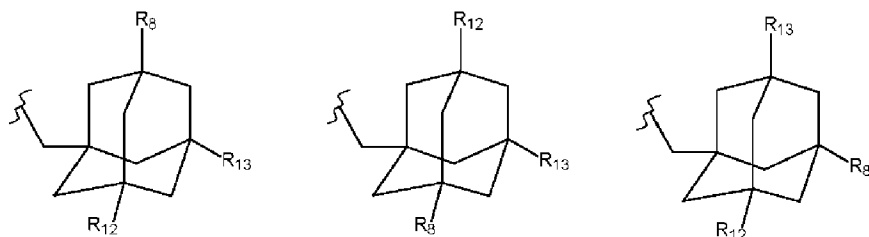
20

(IX)

Nc1nc2ccccc2s1 (X)

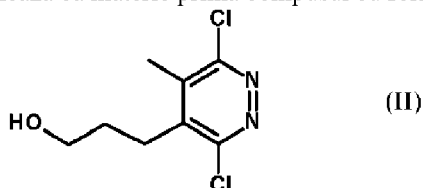
(XI)

E31. Procedeu conform E30 în care gruparea R_7 este selectată dintre:

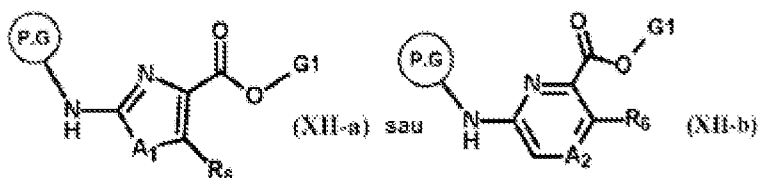


în care R_8 , R_{12} și R_{13} sunt așa cum sunt definite în formula (I).

- 5 **E32.** Procedeu de preparare a unui compus cu formula (I) conform E6, procedeu care este caracterizat prin aceea că se utilizează ca materie primă compusul cu formula (II):

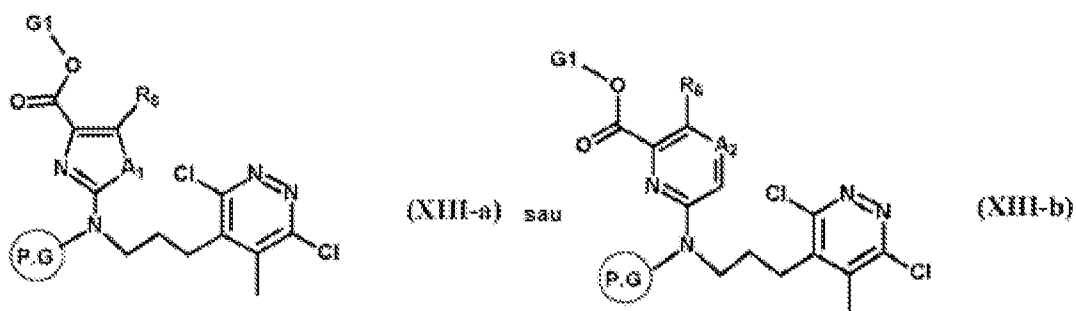


- 10 care compus cu formula (II) este supus unei reacții Mitsunobu în prezența trifenilfosfinei în toluen, un reactiv de cuplare adecvat (de preferință di-*tert*-butilazodicarboxilat) și al compusului cu formula (XII-a) sau (XII-b):

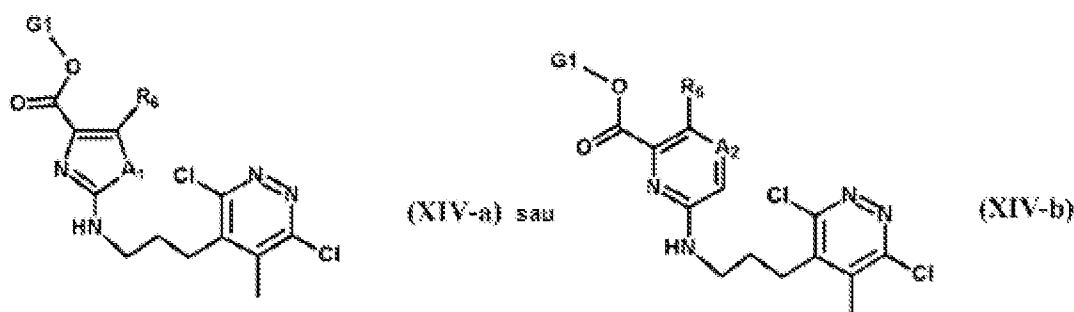


în care A_1 , A_2 și R_6 sunt așa cum sunt definite în formula (I), G_1 reprezintă o grupare C_1 - C_6 alchil sau o grupare (4-metoxifenil)metil și

- 15 P.G. reprezintă o grupare de protecție (de preferință o grupare *tert*-butoxicarbonil), pentru a se obține compusul cu formula (XIII-a) sau (XIII-b):



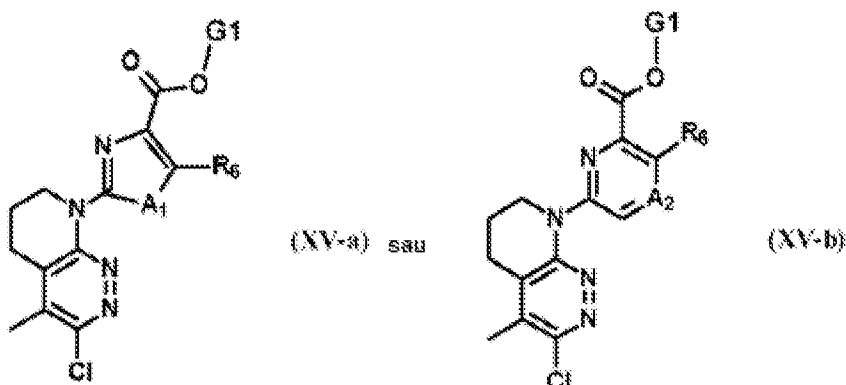
- 20 care grupare amino a compusului cu formula (XIII-a) sau (XIII-b) este în continuare deprotejtată pentru a se obține compusul cu formula (XIV-a) sau (XIV-b):



(i) care compus cu formula (XIV-a) este supus în continuare unei reacții de cuplare intramoleculară, într-un mediu apos sau organic, în prezența unei baze (de preferință Cs_2CO_3) pentru a se obține compusul cu formula (XV-a),

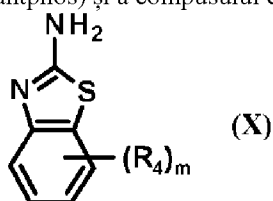
5 sau

(ii) care compus cu formula (XIV-b) este supus în continuare unei reacții de cuplare Buchwald intramoleculară, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui complex de fosfină paladiu (de preferință $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$) și cel puțin o bază (de preferință Cs_2CO_3 și DIPEA) pentru a se obține compusul cu formula (XV-b),



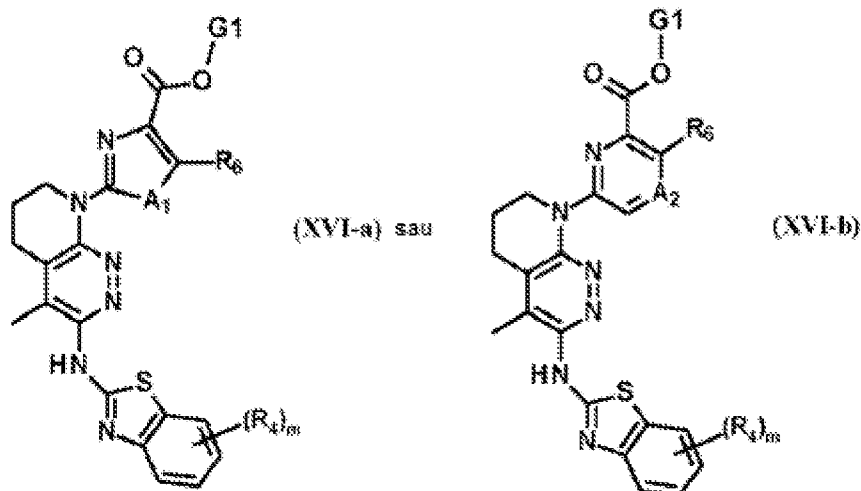
10

care compus cu formula (XV-a) sau (XV-b) este supus unei reacții Buchwald, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu (de preferință $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), a unei baze (de preferință DIPEA), a unei fosfine (de preferință Xantphos) și a compusului cu formula (X):



15

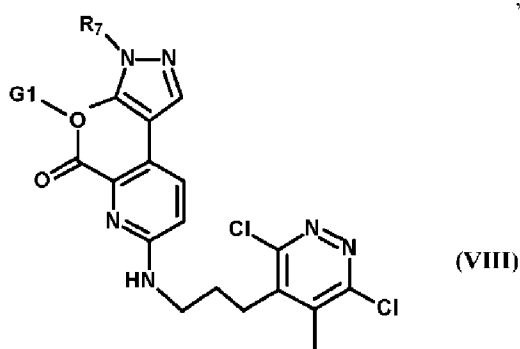
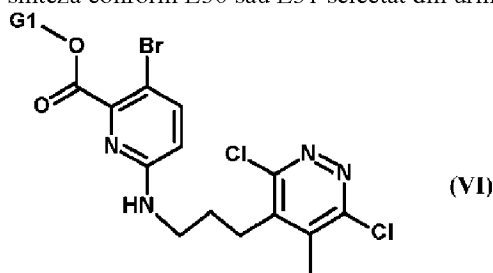
pentru a se obține compusul cu formula (XVI-a) sau (XVI-b):

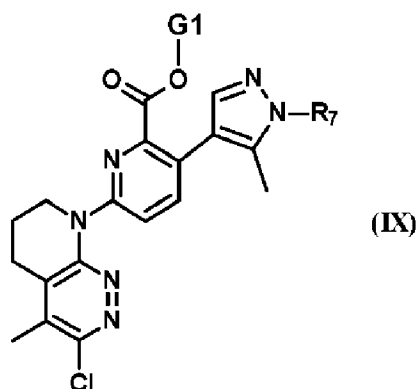


funcția ester a cărui compus cu formula (XVI-a) sau (XVI-b) este hidrolizată (folosind de preferință $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ sau cu TFA) pentru a se obține compusul cu formula (I),

- 5 care compus cu formula (I) poate fi purificat conform unei tehnici convenționale de separare, care poate fi transformat în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare convenționale,
- 10 înțelegându-se că, în orice moment considerat adecvat în cursul procedurii descris mai sus, grupările hidroxi, amino, carboxilice și fosfono ale reactanților sau intermediarilor de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate în conformitate cu cerințele de sinteză.

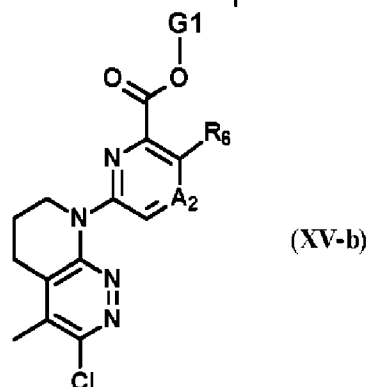
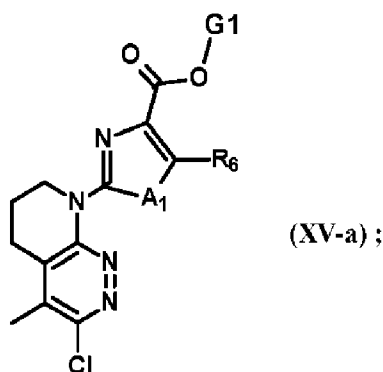
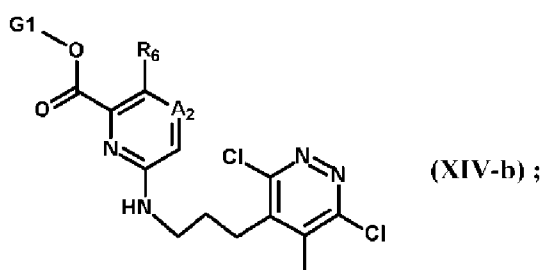
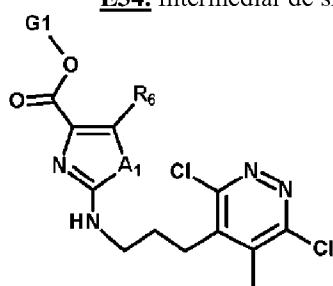
E33. Intermediar de sinteză conform E30 sau E31 selectat din următorul grup:





în care R₇ este așa cum este definit în formula (I) și G1 reprezintă o grupare C₁-C₆alchil, de preferință o grupare metil, sau o grupare (4-metoxifenil)metil.

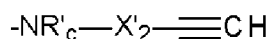
5 **E34.** Intermediar de sinteză conform E32 selectat din următorul grup:



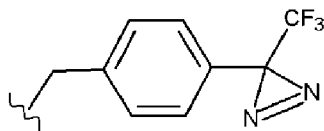
10 în care R₆ este așa cum este definit în formula (I) și G1 reprezintă o grupare C₁-C₆ alchil, de preferință o grupare metil, sau o grupare (4-metoxifenil)metil.

E35. Compusul conform E1 în care R₄ reprezintă un atom de hidrogen, fluor, clor sau brom, o grupare metil sau metoxi.

15 **E36.** Compusul conform E1 în care R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat, -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 și :



20 **E37.** Compusul conform E1 în care R'_a și R'_b independent unul de altul, reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; heterocicloalchil; -SO₂-fenil în care fenilul poate fi substituit cu un C₁-C₆alchil liniar sau ramificat; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat optional substituit cu una sau două grupări hidroxil; C₁-C₆alchilen-SO₂OH; C₁-C₆alchilen-SO₂O; C₁-C₆alchilen-COOH; C₁-C₆alchilen-PO(OH)₂; C₁-C₆alchilen-NR'_dR'_e; C₁-C₆alchilen-N⁺R'_dR'_eR'_f; C₁-C₆alchilen-O-C₁-C₆alchilen-OH; C₁-C₆alchilen-fenil în care fenilul poate fi substituit cu o grupare C₁-C₆alcoxi; gruparea:



sau R'_a și R'_b formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B₃,
sau R'_a, R'_b și R'_c formează cu atomul de azot care îi poartă C₃-C₈heterocicloalchil cu punte.

5 **E38.** Compus conform oricăreia dintre E1 până la E27 în care m=1.

Studiul farmacologic al compușilor conform invenției a arătat că aceștia au proprietăți pro-apoptotice. Capacitatea de a reactiva procesul apoptotic în celule este de interes terapeutic major în tratamentul cancerelor și al bolilor imune și autoimune. În special, compușii conform invenției vor fi utili în tratamentul cancerelor chimio- sau radiorezistente.

10 Într-o altă variantă de realizare, compușii conform invenției ar putea fi utilizați pentru tratarea bolilor sau stărilor caracterizate printr-o activitate în exces sau dereglată a trombocitelor, în special afecțiunile pro-trombotice.

Așa cum este utilizat în lucrarea de față, termenul „a trata”, „tratare” sau „tratament” al oricărei boli sau tulburări se referă, într-o variantă de realizare, la ameliorarea bolii sau tulburării (*adică*,
15 încetinirea sau oprirea sau reducerea dezvoltării bolii sau a cel puțin unuia dintre simptomele clinice ale acesteia). Într-o altă variantă de realizare „a trata”, „tratare” sau „tratament” se referă la atenuarea sau ameliorarea a cel puțin unui parametru fizic, incluzând pe cei care pot să nu fie perceptibili de către pacient. Într-o altă variantă de realizare, „a trata”, „tratare” sau „tratament” se referă la modularea bolii sau tulburării, fie fizic, (*de exemplu*, stabilizarea unui simptom perceptibil), fiziologic, (*de exemplu*,
20 stabilizarea unui parametru fizic), sau ambele.

Dintre tratamentele cancerului avute în vedere se pot menționa, fără a implica nicio limitare, tratamentul afecțiunilor maligne hematologice și al tumorilor solide. Afecțiunile maligne hematologice includ mielomul, în special mielomul multiplu, limfomul, în special limfomul non-Hodgkin (LNH) și mai ales limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) și leucemia, în special leucemia limfocitară cronică
25 (CLL), leucemia limfoblastică acută cu celule T (T-ALL), leucemia limfoblastică acută cu celule B (B-ALL) și leucemia mielogenă acută (AML). Tumorile solide includ cancerul de vezică urinară, creier, sân, uter, esofag și ficat, cancerul colorectal, cancerul renal, melanomul, cancerul ovarian, cancerul de prostată, cancerul pancreatic și cancerul pulmonar, în special cancerul pulmonar cu celule non-mici și cancerul pulmonar cu celule mici.

30 În particular, T-ALL rezultă din transformarea leucemică a precursorilor celulelor timice și oprirea lor în stadii specifice de diferențiere. În ciuda informațiilor recente și extinse asupra mecanismelor moleculare și celulare responsabile de debutul și progresia T-ALL, aceste cunoștințe nu au condus la terapii țintite eficiente. Tratamentele clinice actuale includ chimioterapia asociată sau nu cu transplantul de celule stem hematopoietice, cu rate de supraviețuire care rămân în jur de 50 și, respectiv, 70% la adulți
35 și, respectiv, la copii. Atât în cazurile pediatrice, cât și la adulți, recidiva prezintă un prognostic foarte prost, întărind necesitatea descoperirii de noi opțiuni terapeutice (Passaro și colab., Immunol. Rev. 2016 mai; 271(1): 156-72). S-a demonstrat că inhibitorii duali de Bcl-2/Bcl-xL, cum ar fi ABT-263 și ABT-737, au activitate promițătoare în modelele de xenogrefă derivate de la pacienții cu T-ALL (Van Delft și colab. Cancer Cell 2006; 10: 389-99; Suryani și colab., Clin. Cancer Res. 2014, 20: 4520-31). Alte studii au raportat o cerință diferențială pentru Bcl-xL sau Bcl-2 pentru supraviețuirea la T-ALL matură versus foarte imatură (subgrupul ETP) (Chonghaile și colab., Cancer Discov. 2014; 4: 1074-87). Inhibitorul selectiv de Bcl-xL A-1331852 descris anterior s-a dovedit, de asemenea, că are activitate in vitro și in vivo în modelul Molt-4 de xenogrefă a liniei de celule T-ALL mature (Levenson și colab., Sci. Transl. Med. 2015 Mar 18; 7(279): 279ra40). Într-o variantă de realizare particulară, inhibarea creșterii tumorii a fost, de asemenea, observată în modelul de xenogrefă MOLT-4 după tratamentul cu inhibitorii de Bcl-xL
45 conform invenției. Aceste date susțin utilizarea compușilor de față în tratamentul T-ALL.

Dintre tratamentele bolilor autoimune avute în vedere pot fi menționate, fără a implica nicio limitare, tratamentul artritei reumatoide (AR) și al lupusului eritematos sistemic (LES).

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice cuprinzând cel puțin un
50 compus cu formula (I), ca ingredient activ, în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. În special, aceste compoziții farmaceutice sunt interesante pentru utilizare ca agenți pro-apoptotici și/sau anti-proliferativi, în special, în tratamentul cancerelor și al bolilor autoimune și ale sistemului imunitar.

Excipienții adecvați conform invenției includ diluanți, lubrifianți, lianți, agenți de dezintegrare,
55 stabilizatori, conservanți, absorbantți, coloranți, îndulcitori și arome.

Cu titlu de exemplu nelimitativ pot fi menționați:

- ◆ *ca diluanți*: lactoză, dextroză, zaharoză, manitol, sorbitol, celuloză, glicerol,
- ◆ *ca lubrifianți*: silice, talc, acid stearic și sărurile sale de magneziu și calciu, polietilen glicol,
- ◆ *ca lianți*: silicat de magneziu aluminiu, amidon, gelatină, tragacant, metilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu și polivinilpirolidonă,
- ◆ *ca agenți de dezintegrare*: agar, acid alginic și sarea sa de sodiu, amestecuri efervescente.

Dintre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate mai ales cele care sunt adecvate pentru administrare orală, parenterală, nazală, per-cutanată sau trans-cutanată, rectală, perlinguală, oculară sau respiratorie, în special tablete, drajeuri, tablete sublinguale, capsule, glosete, capsule, pastile pentru supt, preparate injectabile sau buvabile, aerosoli, picături pentru ochi sau nas, supozitoare, creme, unguente, geluri dermice.

Nivelurile de dozare reale ale ingredientelor active din compozițiile farmaceutice conform acestei invenții pot fi variate astfel încât să se obțină o cantitate de ingredient activ care este eficientă pentru a obține răspunsul terapeutic dorit pentru un anumit pacient, compoziție și mod de administrare, fără a fi toxic pentru pacient. Nivelul de dozare selectat va depinde de o varietate de factori, incluzând activitatea compusului particular din prezenta invenție utilizat, calea de administrare, timpul de administrare, rata de excreție sau metabolismul compusului particular utilizat, viteza și gradul de absorbție, durata tratamentului, alte medicamente, compuși și/sau materiale utilizate în combinație cu compusul specific utilizat, vârsta, sexul, greutatea, starea, starea generală de sănătate și antecedentele medicale ale pacientului care este tratat și factori asemănători bine cunoscuți în domeniile medicale.

O doză zilnică adecvată dintr-un compus conform invenției va depinde de factorii descriși mai sus și poate varia de la 0,01 mg până la 2,5 g pe zi în una sau mai multe administrări.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă, de asemenea, la combinația unui compus cu formula (I) cu un agent anti-cancer selectat dintre agenți genotoxici, otrăvuri mitotice, antimetaboliți, inhibitori de proteazom, inhibitori de kinază și anticorpi, precum și la compoziții farmaceutice care cuprind acel tip de combinație și utilizarea lor la fabricarea de medicamente pentru utilizare în tratamentul cancerului.

Într-un alt aspect, compușii conform invenției pot fi utilizați în combinație cu radioterapia în tratamentul cancerului.

Alternativ, compușii conform invenției pot fi legați de anticorpi monoclonali. Conjugatii de medicamente cu anticorpi (ADC) reprezintă o nouă clasă de agenți terapeutici care se formează prin legarea chimică a unui medicament citotoxic la un anticorp monoclonal printr-un linker. Anticorpul monoclonal al unui ADC se leagă selectiv la un antigen țintă al unei celule (de exemplu, celulă canceroasă) și eliberează medicamentul în celulă. ADC-urile au potențial terapeutic deoarece acestea combină specificitatea anticorpului și potențialul citotoxic al medicamentului. Cu toate acestea, dezvoltarea de ADC-uri ca agenți terapeutici a avut până acum un succes limitat datorită unei varietăți de factori, cum ar fi profiluri de toxicitate nefavorabile, eficacități scăzute și parametri farmacologici slabi. În consecință, există încă nevoie de noi ADC-uri care să depășească aceste probleme și să poată furniza selectiv Bcl-xL pentru a ținti celule canceroase.

Într-un alt aspect, compușii conform invenției pot fi legați de fragmente de anticorpi monoclonali sau legați de proteine schelet care pot fi înrudite sau nu cu anticorpi monoclonali. Fragmentele de anticorpi trebuie înțelese ca fiind fragmente de tip Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc sau diacorpi, care au, în general, aceeași specificitate de legare ca și anticorpul din care provin. Conform prezentei invenții, fragmentele de anticorpi conform invenției pot fi obținute pornind de la anticorpi prin metode precum digestia cu enzime, cum ar fi pepsină sau papaină, și/sau prin clivajul punților disulfură prin reducerea chimică. Într-o altă manieră, fragmentele de anticorpi cuprinse în prezenta invenție pot fi obținute prin tehnici de recombinare genetică, de asemenea, binecunoscute persoanelor de specialitate în domeniu sau altfel prin sinteza de peptide prin intermediul, de exemplu, al sintetizatoarelor automate de peptide, cum ar fi cele furnizate de compania Applied Biosystems etc.

Proteinele schelet care pot fi înrudite sau nu cu anticorpi monoclonali sunt înțelese ca reprezentând o proteină care conține sau nu o pliere de imunoglobulină și care conferă o capacitate de legare similară cu un anticorp monoclonal. Persoana de specialitate în domeniu cunoaște modul cum să selecteze proteina schelet. Mai precis, se știe că, pentru a fi selectat, un astfel de schelet ar trebui să prezinte mai multe caracteristici, după cum urmează (Skerra, J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187): conservare filogenetică bună, arhitectură robustă cu o organizare moleculară tridimensională binecunoscută (cum ar fi, de exemplu, cristalografia sau RMN), dimensiuni reduse, fără modificări post-translaționale sau doar cu un grad redus de modificări post-translaționale, ușor de produs, de exprimat și de purificat. Un astfel de schelet de proteină poate fi, dar fără limitare, o structură selectată din grupul

constând din fibronectină și preferențial al zecelea domeniu de fibronectină de tip III (FNfn10), lipocalină, anticalină (Skerra, J. Biotechnol. 2001, 74, 257-75), derivatul proteinei Z din domeniul B al proteinei A stafilococice, al tioredoxinei A sau orice proteină cu un domeniu repetat, cum ar fi o „repetare de ankirină” (Kohl și colab. PNAS 2003, 100, 1700-1705), „repetare armadilo”, „repetare bogată în leucină” sau „repetare de tetratricopeptidă”. S-ar mai putea menționa un derivat de schelet din toxine (cum ar fi, de exemplu, toxine de scorpion, de insecte, de plante sau de moluște) sau inhibitori proteici ai sintetazei de oxid nitric neuronale (PIN).

Exemplele care urmează ilustrează invenția, dar nu o limitează în niciun fel. Toți intermediarii pentru prepararea Exemplelor sunt fie disponibili comercial, fie pot fi obținuți de către o persoană de specialitate în domeniu utilizând reacții chimice convenționale descrise în literatură.

PROCEDURA GENERALĂ

Toți reactivii obținuți din surse comerciale au fost utilizați fără purificare suplimentară. Solvenții anhidri au fost obținuți din surse comerciale și utilizați fără uscare suplimentară.

Cromatografia pe coloană

Cromatografia automată pe coloană rapidă a fost efectuată pe ISCO CombiFlash® Rf 200 sau CombiFlash® Rf+Lumen™ folosind Coloane rapide cu silice în fază normală RediSep® Rf (35-70μm, 60 Å), Coloane de înaltă performanță cu silice în fază normală RediSep Rf Gold® (20-40μm, 60 Å), Coloane C18 Rf cu fază inversată RediSep® (40-63 μm, 60 Å) sau Coloane de înaltă performanță C18 cu fază inversată RediSep Rf Gold® (20-40 μm, 100 Å).

TLC

Cromatografia în strat subțire a fost efectuată cu plăci de 5 × 10 cm acoperite cu gel de silice Merck Type 60 F₂₅₄.

Reacții la microunde

Încălzirea cu microunde a fost realizată cu un CEM Discover® SP sau cu un reactor cu microunde Anton Paar Monowave.

RMN

Măsurătorile de ¹H-RMN au fost efectuate pe un spectrometru Bruker Avance III 500 MHz, un spectrometru Bruker Avance III 400 MHz sau un spectrometru Bruker DPX-400 utilizând DMSO-*d*₆ sau CDCl₃ ca solvent. Datele de ¹H RMN sunt sub formă de valori delta, date în părți per milion (ppm), folosind vârful rezidual al solventului (2,50 ppm pentru DMSO-*d*₆ și 7,26 ppm pentru CDCl₃) ca standard intern. Modelele de divizare sunt denumite ca: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (cvartet), quint (cvintet), sept (septet), m (multiplet), br s (singlet larg), dd (doublet de dublete), td (triplet de dublete), dt (doublet de triplete), ddd (doublet de doublet de dublete).

LC-MS analitică

Anumiți compuși conform prezentei invenții au fost caracterizați prin cromatografie lichidă de înaltă performanță-spectroscopie de masă (HPLC-MS) pe Agilent HP1200 cu Agilent 6140 quadrupole LC/MS, funcționând în modul de ionizare electrospray cu ioni pozitivi sau negativi. Intervalul de scanare a greutății moleculare este de la 100 până la 1350. Detectarea UV paralelă a fost făcută la 210 nm și 254 nm. Probele au fost furnizate ca o soluție de 1 mM în ACN sau în THF/H₂O (1:1) cu injecție în buclă de 5 μl. Analizele de LCMS au fost efectuate pe două instrumente, dintre care unul a fost operat cu eluanți bazici, iar celălalt cu eluanți acizi.

LCMS bazică: Gemini-NX, 3 μm, C18, 50 mm × 3,00 mm i.d. coloană la 23°C, la un debit de 1 ml min⁻¹ utilizând 5 mM bicarbonat de amoniu (Solvent A) și acetonitril (Solvent B) cu un gradient pomind de la 100% Solvent A și terminând la 100% Solvent B pe variată/anumită durată de timp.

LCMS acid: KINATEX XB-C18-100A, 2,6 μm, coloană de 50 mm*2,1 mm la 40°C, la un debit de 1 ml min⁻¹ utilizând 0,02% v/v acid formic apos (Solvent A) și 0,02% v/v acid formic în acetonitril

(Solvent B) cu un gradient care începe de la 100% Solvent A și se termină la 100% Solvent B pe o variată/anumită durată de timp.

Anumiți alți compuși conform prezentei invenții au fost caracterizați prin HPLC-MS prin metode specifice denumite după cum urmează. Pentru toate aceste metode, detectarea UV a fost făcută cu ajutorul unui detector cu matrice de diode la 230, 254 și 270 nm. Volumul de injectare a probei a fost de 1 μl. Eluțiile cu gradient au fost efectuate prin definirea debitelor și a amestecurilor procentuale ale următoarelor faze mobile, folosind solvenți de calitate HPLC:

Solvent A:	10 mM formiat de amoniu apos + 0,04% (v/v) acid formic
Solvent B:	Acetonitril + 5,3% (v/v) Solvent A + 0,04% (v/v) acid formic.

Timpii de retenție (RT) pentru aceste metode denumite sunt raportați în minute. Ionizarea este înregistrată în modul pozitiv, modul negativ sau modul de comutare pozitiv-negativ. Urmează detalii specifice pentru metode individuale.

Metode de LCMS-V-B

Folosind un instrument din seria Agilent 1200 SL conectat la un cvadrupol singular Agilent MSD 6140 cu o sursă multimodală ESI-APCI (Metode LCMS-V-B 1 și LCMS-V-B2) sau folosind un instrument din seria Agilent 1290 Infinity II conectat la un Agilent TOF 6230 cu o sursă de curent cu jet ESI (Metoda LCMS-V-B1); coloană: Thermo Accucore 2,6 μm, C18, 50 mm × 2,1 mm la 55°C. Detalii de gradient pentru metodele LCMS-V-B1 și LCMS-V-B2:

Timp (min)	LCMS-V-B1		LCMS-V-B2		Debit (ml/min)
	Solvent A (%)	Solvent B (%)	Solvent A (%)	Solvent 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

Metoda LCMS-V-C

Folosind un instrument din seria Agilent 1200 SL conectat la un cvadrupol singular Agilent MSD 6140 cu o sursă multimodală ESI-APCI; coloană: Agilent Zorbax Eclipse plus 3,5 μm, C18(2), 30 mm × 2,1 mm la 35°C. Detalii de gradient pentru metoda LCMS-V-C:

Timp (min)	Solvent A (%)	Solvent B (%)	Debit (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 preparativă

Anumiți compuși conform prezentei invenții au fost purificați prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) pe un sistem Armen Spot Liquid Chromatography sau Teledyne EZ cu o coloană Gemini-NX® 10 µM C18, 250 mm × 50 mm i.d. care rulează la un debit de 118 ml min⁻¹ cu detecție cu matrice de diode UV (210 - 400 nm) folosind o soluție apoasă de NH₄HCO₃ de 25 mM și MeCN sau 0,1% TFA în apă și MeCN ca eluanți.

Anumiți alți compuși conform prezentei invenții au fost purificați prin HPLC cu metode specifice prezentate, după cum urmează:

Metode de HPLC-V-A

Acestea au fost efectuate pe un sistem de autopurificare Waters FractionLynx MS, cu o coloană Gemini® 5 µm C18(2), 100 mm × 20 mm i.d. de la Phenomenex, care rulează la un debit de 20 cm³min⁻¹ cu detecție cu matrice de diode UV (210-400 nm) și colectare direcționată în masă. Spectrometrul de masă a fost un spectrometru Waters Micromass ZQ2000, care funcționează în moduri de ionizare electrospray cu ioni pozitivi sau negativi, cu un interval de scanare a greutatea moleculară de la 150 până la 1000.

Metoda de HPLC-V-A1 (pH 4):

Solvent A: 10 mM acetat de amoniu apos + 0,08% (v/v) acid formic; Solvent B: acetonitril + 5% (v/v) Solvent A + 0,08% (v/v) acid formic

Metoda de HPLC-V-A2 (pH 9):

Solvent A: 10 mM acetat de amoniu apos + 0,08% (v/v) amoniac conc.; Solvent B: acetonitril + 5% (v/v) Solvent A + 0,08% (v/v) amoniac conc.

Metode de HPLC-V-B

Efectuate pe un sistem AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO), cu o coloană Gemini® NX 5 µm C18(2), 150 mm × 21,2 mm i.d. de la Phenomenex, care rulează la un debit de 20 cm³min⁻¹ cu detecție UV (214 și 254 nm) și ELS.

Metoda de HPLC-V-B1 (pH 4):

Solvent A: apă + 0,08% (v/v) acid formic; solvent B: acetonitril + 0,08% (v/v) acid formic.

Metoda de HPLC-V-B2 (pH 9):

Solvent A: apă + 0,08% (v/v) amoniac conc.; solvent B: acetonitril + 0,08% (v/v) amoniac conc.

Metoda de HPLC-V-B3 (neutră):

Solvent A: apă; Solvent B: acetonitril.

GC-MS analitică

combinația de cromatografie în gaz și spectrometrie de masă de joasă rezoluție (GC-MS) a fost efectuată pe cromatograful cu gaz Agilent 6850 și spectrometrul de masă Agilent 5975C folosind o coloană de 15 m × 0,25 mm cu înveliș de HP-5MS de 0,25 µm și heliu ca gaz purtător. Sursa de ioni: EI+, 70 eV, 230°C, cvadruol: 150°C, interfață: 300°C.

MS de înaltă rezoluție

Spectrele de masă de înaltă rezoluție au fost captate pe un spectrometru de masă cu timp de zbor Agilent 6230 echipat cu o sursă de ioni cu electrospray în curent cu jet în modul de ioni pozitivi. Injecții de 0,5 µl au fost direcționate către spectrometrul de masă la un debit de 1,5 ml/min (program de gradient

de format de amoniu 5 mM în apă și acetonitril), utilizând un sistem de HPLC Agilent 1290 Infinity. Parametrii de curent cu jet: debitul și temperatura gazului de uscare (N₂): 8,0 l/min, respectiv 325°C; presiunea gazului de nebulizator (N₂): 30 psi; tensiune capilară: 3000 V; debitul și temperatura gazului de înveliș: 325°C și 10,0 l/min; parametrii de TOFMS: tensiune de fragmentor: 100 V; potențial de skimmer: 60 V; OCT 1 RF Vpp: 750 V. Spectrele de masă cu scanare completă au fost captate pe intervalul m/z 105-1700 la o rată de captare de 995,6 ms/spectru și procesate cu software Agilent MassHunter B.04.00.

Denumirea chimică

Denumirile preferate conform IUPAC au fost generate folosind funcționalitatea „Structură la denumire” (s2n) de la ChemAxon în cadrul *MarvinSketch* sau *JChem pentru Excel* (versiunile *JChem* 16.6.13 - 18.22.3) sau cu funcționalitatea de denumire chimică oferită de Biovia® Draw 4.2.

Abrevieri

15	Ahx	monomer de acid 6-hexanoic
	AgOTf	trifluormetansulfonat de argint
	^t BuOH	<i>tert</i> -butanol
	cc.	concentrat
	CyOH	ciclohexanol
20	dba	(1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-onă, dibenzilidenacetona
	DCM	diclorometan
	DIPA	<i>N</i> -izopropilpropan-2-amină, diizopropilamină
	DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N</i> -izopropil-propan-2-amină, diizopropiletilamină
	DMAP	4-dimetilaminopiridină
25	ee.	exces enatiomeric
	eq. (echiv.)	echivalent
	EtOAc	acetat de etil
	HF×Pyr	fluorură de hidrogen piridină
	<i>hs</i>	<i>homo sapiens</i>
30	LDA	diizopropilamidă de litiu
	MeCN	acetonitril
	MeOH	metanol
	NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidonă
	Pd(AtaPhos) ₂ Cl ₂	bis(di- <i>tert</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)diclorpaladiu (II)
35	rt	temperatura camerei
	RT	timp de retenție (în minute)
	on	peste noapte
	TBAF	fluorură de tetrabutilamoniu
	TBAOH	hidroxid de tetrabutilamoniu
40	TBDPS-Cl	<i>tert</i> -butil-clor-difenil-silan
	TB SCI	<i>tert</i> -butil-clor-dimetil-silan
	TEA	<i>N,N</i> -dietiletanamină
	TFA	acid 2,2,2-trifluoracetic
	pTSA	acid 4-metilbenzensulfonic
45	THF	tetrahidrofuran
	TMP-MgCl	soluție complexă de clorură de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagneziu și clorură de litiu
	DIAD	diizopropilazodicarboxilat
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă
	BrettPhos	2-(Diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil
50	JosiPhos	(2 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(Diciclohexilfosfino)etil]-2-(difenilfosfino)ferocen
	JosiPhos Pd G3	metansulfonat de [(<i>R</i>)-1-[(<i>Sp</i>)-2-(Diciclohexilfosfino)ferocenil]etil-di- <i>tert</i> -butilfosfină][2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II)
	Xantphos Pd G3	metansulfonat de [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II)
55	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
	rac-BINAP Pd G3	metansulfonat de [(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II)
	Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0)

Proceduri generale denumite

5 Cele ce urmează sunt proceduri experimentale reprezentative la care se face referire prin denumire în Preparările ulterioare.

Procedura generală Sonogashira

10 Amestecul de 1 echiv. de halogenură de aril, 2 echiv. de acetilenă, 0,05 echiv. de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0,05 echiv. de CuI , și DIPA (1 ml/mmol) în THF (5 ml/mmol) a fost menținut la 60°C . După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, intermediarul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan/ EtOAc ca eluanți.

Deprotejarea cu Procedura Generală cu HFIP

15 Substratul în HFIP (10 ml/mmol) a fost păstrat la $100\text{--}120^\circ\text{C}$ într-o sticlă sub presiune. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, intermediarul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan/ EtOAc drept eluanți.

Procedura generală de deprotejare și hidroliză

20 Amestecul de 1 echiv. de substrat și 100 echiv. de HFxPyr în MeCN (15 ml/mmol) a fost agitat la 60°C . După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, reziduul a fost suspendat într-un amestec 1:1 de THF - apă (30 ml/mmol), s-au adăugat 150 echiv. de $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă; produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (conținând 1,2% NH_3) ca eluanți.

Procedura generală de alchilare

30 Amestecul de 1 echiv. de fenol/carbamat, 1-2 echiv. de iodură/bromură de alchil și 2-3 echiv. de CS_2CO_3 în acetonă (5 ml/mmol) a fost agitat la temperatura camerei pentru fenoli și la 55°C pentru carbamați. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, intermediarul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan/ EtOAc drept eluanți.

Procedură generală de alchilare cu tosilat

35 Un flacon uscat la cuptor a fost echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu PTFE și a fost încărcată cu 1 echiv. de tosilat și 5 echiv. sub forma de amină adecvată au fost suspendați în MeCN (5 ml/mmol). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la 50°C și agitat la aceea temperatură până când nu s-a mai observat o altă conversie. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM apoi a fost injectat pe o coloană de silicagel preconșionată cu DCM . Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH_3) ca eluanți.

Procedura generală de alchilare a fenolilor protejați cu silil

45 Amestecul de 1 echiv. de fenol protejat cu silil, 1 echiv. de iodură de alchil și 1,15 echiv. de TBAF (1 M în THF) în THF (2 ml/mmol) a fost agitat la temperatura camerei. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, intermediarul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan/ EtOAc drept eluanți.

Procedura generală Buchwald I

55 Amestecul de 1 echiv. de cloro-substrat, 2 echiv. de *1,3-benzotiazol-2-amină*, 0,1 echiv. de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,2 echiv. de XantPhos și 3 echiv. de DIPEA în CyOH (5 ml/mmol) a fost menținut la 140°C . După atingerea unei conversii adecvate, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (10 ml/mmol), injectat pe o coloană de silicagel preconșionată și a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan/ EtOAc drept eluanți.

Procedura generală Buchwald II

Amestecul de compus cu clor, 2 echiv. de 1,3-benzotiazol-2-amină, 10% mol de JosiPhos Pd (G3) și 3 echiv. de DIPE suspendate în 1,4-dioxan (5 ml/mmol) au fost agitate la reflux până când nu s-a mai observat o altă conversie. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu 120 g de silicagel utilizând heptan-EtOAc sau DCM-MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți.

Procedura generală Mitsunobu

La amestecul de 1 echiv. de alcool alifatic, 1 echiv. de carbamat/fenol și 1 echiv. de trifenilfosfină în toluen (5 ml/mmol) s-a adăugat 1 echiv. de azodicarboxilat de di-terț-butil. Amestecul a fost agitat la 50°C pentru carbamat și la temperatura camerei pentru fenol. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, intermediarul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan/EtOAc drept eluanți.

Procedura generală Finkelstein

Amestecul de 1 echiv. de clorură de alchil și 2 echiv. de NaI în acetonă (5 ml/mmol) a fost menținut la reflux. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, intermediarul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan/EtOAc drept eluanți.

Procedura generală de formare de sare cuaternară

Un flacon uscat la cuptor a fost echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu *PTFE* și a fost încărcat cu 1 echiv. de tosilat și 20 echiv. sub forma unei amine adecvate au fost suspendați în CyOH (5 ml/mmol). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la 140°C și agitat la acea temperatură până când nu s-a mai observat o altă conversie. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM apoi a fost injectat pe o coloană de silicagel preconditionată cu DCM. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți.

Procedura generală de deprotejare a sării cuaternare

La o soluție de THF (5 ml/mmol) din sarea cuaternară corespunzătoare s-au adăugat 3 echiv. de TBAF, apoi aceasta s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat o altă conversie. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscare sub presiune redusă. La o suspensie de 1 echiv. de sare cuaternară desalinizată în MeCN uscată (15 ml/mmol), s-au adăugat 100 echiv. de HF × Pyr și apoi s-a agitat la 60°C. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, reziduul a fost suspendat într-un amestec 1:1 de THF - apă (30 ml/mmol), s-au adăugat 150 echiv. de LiOH × H₂O și amestecul a fost agitat la temperatura camerei. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (conținând 1,2% NH₃) ca eluanți.

Procedura generală de preparare de amină propargilică

Un flacon uscat la cuptor echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu *PTFE*, a fost încărcat cu 2 echiv. de PPh₃ și 2 echiv. de imidazol, apoi s-a adăugat DCM (5 ml/mmol). La amestecul rezultat s-au adăugat 2 echiv. de iod în porții apoi s-a agitat timp de 15 minute la temperatura camerei. La amestecul rezultat s-a adăugat 1 echiv. din alcoolul adecvat dizolvat în DCM și a fost agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat vreo altă conversie. La compusul cu iod generat s-au adăugat 20 echiv. din amina adecvată și apoi s-a agitat timp de 30 de minute la temperatura camerei, în timp ce s-a observat conversie completă. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți.

Procedură generală de preparare de amină propargilică catalizată cu argint

Un flacon de 24 ml a fost echipat cu o bară de agitare și s-a încărcat cu 1 echiv. de acid 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-fluor-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilic, 20 de echiv. de paraformaldehidă/acetonă și 20 echiv. din amina corespunzătoare au fost agitate în etanol anhidru (5 ml/mmol) în prezența de 20% moli de tosilat de argint la 80°C până când nu s-a mai observat o altă conversie. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți.

Procedura generală de hidroliză

Esterul metilic adecvat a fost suspendat într-un amestec 1:1 de THF - apă (5 ml/mmol) și s-au adăugat 10 echiv. de LiOH × H₂O, iar amestecul a fost agitat la 50°C. După atingerea unei conversii adecvate, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă; produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (conținând 1,2% NH₃) ca eluanți.

Procedura generală de substituție și hidroliză a aminelor

La produsul din oricare dintre **Preparările 12, 13 și 14** într-un amestec 1:1 de acetoneitril și *N*-metil-2-pirolidonă (10 ml/mmol), s-a adăugat amina corespunzătoare (3-10 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 2-24 ore. După purificarea produsului de substituție prin cromatografie pe coloană (silicagel, folosind DCM și MeOH ca eluanți), produsul a fost dizolvat în THF (10 ml/mmol) și apă (2 ml/mmol) și s-a adăugat LiOH×H₂O (3-5 echiv). Apoi, amestecul de reacție a fost agitat la 20-40°C timp de 1-4 ore. Produsul hidrolizat a fost purificat prin HPLC preparativă (folosind acetoneitril și soluție de NH₄HCO₃ apos 5 mM ca eluanți) pentru a obține produsul dorit.

Preparări

Următoarele detalii experimentale descriu prepararea intermediarilor sintetici.

Prepararea 1a: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi) propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Etapa A: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-iodo-tiazol-4-carboxilat de metil

50,00 g de 2-(terț-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilat de metil (193,55 mmol, 1 echiv) a fost suspendat în 600 ml de MeCN anhidru. S-au adăugat 52,25 g de N iod succinimidă (232,30 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura camerei.

Amestecul de reacție a fost diluat cu saramură saturată, apoi a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost extrase cu 1 M Na₂S₂O₃, apoi din nou cu saramură. Apoi au fost uscate pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan ca eluant pentru a obține 60 g din produsul dorit (156 mmol, randament 80%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,03/11,06 (br s), 3,78 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 153,8, 82,5, 77,7, 52,3, 28,3; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₀H₁₄IN₂O₄S: 384,9713; găsit 384,9708.

Etapa B: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 500 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund a fost echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu PTFE și prevăzut cu un condensator de reflux. Acesta a fost încărcat cu 9,6 g de produs din Etapa A (25 mmol, 1 echiv.), 2,80 g de prop-2-in-1-ol (2,91 ml, 50 mmol, 2 echiv) și 36,10 g DIPA (50 ml, 356,8 mmol, 14,27 echiv.), apoi s-au adăugat 125 ml de THF anhidru și sistemul a fost spălat cu argon. După 5 minute de agitare în atmosferă inertă s-au adăugat 549 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,25 mmol, 0,05 echiv) și 238 mg de Cul (1,25 mmol, 0,05 echiv). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit până la 60°C și agitat la aceea temperatură până când nu s-a mai observat o altă conversie. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 7,30 g din produsul dorit (23 mmol, randament 93%) sub forma unui solid galben.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,1 (br s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,1 (br s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₁₇N₂O₅S: 313,0852, găsit 313,0866.

Etapa C: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-(3-hidroxiopropil)thiazol-4-carboxilat de metil

O sticlă sub presiune de 1 l uscată în cuptor, echipată cu bară de agitare magnetică învelită cu PTFE a fost încărcată cu 44,75 g de produs din **Etapa B** (143,3 mmol, 1 echiv.), 7,62 Pd/C (7,17 mmol, 0,05 echiv) în 340 ml de etanol și apoi a fost plasată sub atmosferă de azot utilizând sistem de hidrogenare. După aceea, aceasta a fost umplută cu H₂ gaz la 4 bari și agitată la temperatura camerei peste noapte. S-a observat conversie completă, dar s-a format numai produsul olefină. După filtrarea catalizatorilor printr-un tampon de *celită*, întreaga procedură s-a repetat cu catalizatori noi la nivel de 5% molar. Amestecurile rezultate au fost agitate peste noapte pentru a obține o conversie completă. La amestecurile de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acest produs a fost purificat prin coloană de cromatografie rapidă folosind heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 31,9 g din produsul dorit (101 mmol, randament 70,4%) sub formă de cristale galben-deschis.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,61 (br s, 1H), 4,54 (t, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162,8, 143,1, 135,4, 60,3, 51,9, 34,5, 28,3, 23,4; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₁N₂O₅S: 317,1165, găsit 317,1164 (M+H).

Etapa D: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]thiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 250 ml cu fund rotund, cu un gât, uscat în cuptor, echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu PTFE, a fost încărcat cu 3,40 g de 2-fluor-4-iodo-fenol (14 mmol, 1 echiv.), 5,00 g de produs de la **Etapa C** (16 mmol, 1,1 echiv.) și 4,10 g PPh₃ (16 mmol, 1,1 echiv.) dizolvat în 71 ml de toluen anhidru. După 5 minute de agitare sub atmosferă de azot, s-au adăugat 3,10 ml de DIAD (3,20 g, 16 mmol, 1,1 echiv.) într-o porție în timp ce amestecul de reacție s-a încălzit. Apoi, amestecul de reacție a fost încălzit până la 50°C și a fost agitat la acea temperatură timp de 30 de minute, când reacția a atins conversia completă.

Amestecul de reacție a fost injectat direct pe o coloană de silicagel preconditionată și apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc drept eluanți. Produsul brut a fost cristalizat din MeOH pentru a se obține 4,64 g din produsul dorit (9,24 mmol, randament 66%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,64 (br s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 134, 124,9, 117,6, 68,2, 51,9, 30,5, 28,3, 23,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₂₃N₂O₅FSI: 537,0350; găsit 537,0348.

Prepararea 1b: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-(terț-butoxicarbonil (metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]thiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 500 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund a fost echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu PTFE și prevăzută cu un condensator de reflux. Acesta fost încărcat cu 13,41 g de produs din **Prepararea 1a** (25 mmol, 1 echiv.), 8,46 g de terț-butil N-metil-N-prop-2-inil-carbammat (50 mmol, 2 echiv.) și 50 ml de DIPA (36,10 g, 50 ml, 356,8 mmol, 14,27 echiv) apoi s-au adăugat 125 ml de THF anhidru și sistemul a fost spălat cu argon. După 5 minute de agitare în atmosferă inertă s-au adăugat 549 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,25 mmol, 0,05 echiv.) și 238 mg de CuI (1,25 mmol, 0,05 echiv.). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit până la 60°C și agitat la acea temperatură până când nu s-a mai observat o altă conversie. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 10,5 g din produsul dorit (18,2 mmol, randament 72,7%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,65 (br s, 1H), 7,31 (br d, 1H), 7,21 (br d, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,46/1,41 (s, 18H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₂₈H₃₇FN₃O₇S: 578,2330; găsit 578,2331.

Prepararea 1c: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]thiazol-4-carboxilat de metil

Un flacon de 250 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund a fost echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu PTFE și prevăzută cu un condensator de reflux. Acesta a fost încărcat cu 5,36 g de produs din **Prepararea 1a** (10 mmol, 1 echiv.), 1,66 g de N,N-dimetilprop-2-in-1-amină (20 mmol, 2 echiv.) și 20 ml DIPA (142,7 mmol, 14,27 echiv), apoi s-au adăugat 50 ml de THF uscat și sistemul a fost spălat cu argon. După 5 minute de agitare în atmosferă inertă s-au adăugat 220 mg de

Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 mmol, 0,05 echiv) și 95 Cul (0,5 mmol, 0,05 echiv). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit până la 60°C și agitat la acea temperatură până când nu s-a mai observat o altă conversie. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți pentru a se obține 4,5 g din produsul dorit (7,8 mmol, randament 78%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₁FN₃O₅S: 492,1962; găsit 492,1956 (M+H).

Prepararea 1d: 2-[(*terf*-butoxi)carbonil]amino}-5-(3-iodopropil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din **Prepararea 1a**, *Etapa C* (5 g, 15,8 mmol, 1 echiv.) în dietil eter (175 ml) și acetonitril (35 ml) s-a adăugat imidazol (1,57 ml, 23,71 mmol, 1,5 echiv.) urmat de trifenilfosfină (3,73 g, 14,22 mmol, 1,5 echiv.) și iod (6,02 g, 23,71 mmol, 1,5 echiv.). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între acetat de etil (150 ml) și tiosulfat de sodiu apos 10% (250 ml), iar faza organică a fost spălată succesiv cu apă (200 ml) și saramură (150 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în dietil eter și lăsat să se matureze la temperatura de frigider peste noapte. Cristalele rezultate au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată (CombiFlash Rf, coloană Silica 80g RediSep) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit (5,77 g, 13,53 mmol, 85%) sub forma unui solid alb.

LC/MS (C₁₃H₁₉IN₂O₄S) 427 [M+H]⁺; RT 0,88 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (dq, J = 8,7, 6,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

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

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

Într-un balon uscat în cuptor s-a adăugat 4-pentin-1-ol (11,1 ml, 119 mmol, 1 echiv.) în THF (100 ml) și soluția s-a răcit la 0°C. S-a adăugat hidrură de sodiu (60% dispersie; 7,13 g, 178 mmol, 1,5 echiv.) în porții și amestecul a fost lăsat să se agite timp de 30 de minute la 0°C înainte de adăugarea sub formă de picături de bromură de benzil (15,6 ml, 131 mmol, 1,1 echiv.). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de 16 ore, apoi răcit la 0°C, stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (30 ml) și diluat cu apă (30 ml). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (2 x 150 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu hidroxid de amoniu apos diluat (150 ml) și saramură (100 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin eluare cu cromatografie pe coloană rapidă automată (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ cartuș de silice) cu un gradient de 0 - 10% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de lichid galben (19,5 g, 112 mmol, 94%).

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

¹H RMN (400 MHz, cloroform-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]benzen

Într-un balon uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapa A (19,5 g, 112 mmol, 1 echiv.) și tetrahidrofuran (200 ml) și soluția s-a răcit la -78°C. S-a adăugat prin picurare *n*-butillitiu (66,9 ml, 135 mmol, 1,2 echiv.) timp de 30 de minute și reacția a fost agitată timp de 1 oră, apoi a fost adăugat iodmetan (10,5 ml, 168 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la 0°C timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (40 ml), diluată cu apă (40 ml), extrasă cu acetat de etil (3 x 100 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu tiosulfat de sodiu apos 2M (200 ml) și saramură (200 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin eluare cu cromatografie pe coloană rapidă automată (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ cartuș de silice) cu un gradient de 0 - 10% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de lichid galben (19,2 g, 0,1 mol, 91%).

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

¹H RMN (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-(*benziloxi*)propil]-3,6-diclor-5-metilpiridazină

O soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (5 g, 33,1 mmol, 1 echiv.) și produsul din Etapa B (7,48 g, 39,8 mmol, 1,2 echiv.) în tetrahidrofuran (30 ml) a fost încălzită la 160°C timp de 19 ore într-un flacon etanș. Reacția a fost lăsată să se răcească până la temperatura ambiantă, apoi a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin eluare cu cromatografie pe coloană rapidă automată (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuş de silice) cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei portocaliu (7,32 g, 23,5 mmol, 71%).

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

¹H RMN (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-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propan-1-ol

La o soluție răcită a produsului din Etapa C (7,32 g, 23,5 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (100 ml) s-a adăugat prin picurare soluție de triclorură de bor (1 M în diclormetan; 58,8 ml, 58,8 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de metanol și concentrată *in vid*. Reziduul a fost împărțit între diclormetan (100 ml) și bicarbonat de sodiu apos saturat (150 ml), iar faza organică a fost spălată cu saramură (150 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin eluare cu cromatografie pe coloană rapidă automată (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) cu un gradient de 0 - 80% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (4,19 g, 19 mmoli, 81%).

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

¹H RMN (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).

Prepararea 2b: 2-[terț-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propan-1-ol (enantiopur, din Enantiomerul 2 din Etapa A)

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

La 3,6-diclor-4,5-dimetil-piridazină (26,5 g, 150 mmol) în THF uscat (375 ml) s-a adăugat prin picurare TMP-MgCl x LiCl (165 ml, 165 mmol, 1,1 echiv.) la -78°C, apoi amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 0°C. Sarea de Mg generată a fost transferată într-o soluție de 2-oxoacetat de etil (45,9 g, 225 mmol, 1,5 echiv.) în THF uscat (375 ml) la 0°C, apoi aceasta a fost agitată timp de 30 minute la 0°C. După stingerea reacției cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, straturile organice combinate au fost uscate, filtrate, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 11 g (26,3%) de compus dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,85 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,17 (t, 3H); **¹³C RMN** (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]⁺ calculat pentru C₁₀H₁₃Cl₂N₂O₃: 279,0303, găsit 279,0301.

Enantiomeri ai produsului dorit au fost separați pe o coloană chirală AS-V (100 x 500 mm, 20 μm) utilizând 10:90 EtOH-heptan ca eluanți pentru a se obține Enantiomerul 1 (eluat primul) de 99,6% ee și Enantiomerul 2 (eluat ultimul) de 99,1% ee.

Etapa B: 2-[terț-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propanoat de etil

La Enantiomerul 2 din Etapa A (4500 mg, 16 mmol, imidazol (2200 mg, 2,0 echiv.) în THF (81 ml) a fost adăugat prin picurare TBDPS-Cl (8900 mg, 2,0 echiv.), apoi acesta a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține produsul dorit (6200 mg, 74%).

¹H RMN (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-[terț-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propan-1-ol

La produsul enantiopur din etapa B (3600 mg, 6,95 mmol) în MeOH (35 ml) s-a adăugat în porții NaBH₄ (2,63 g, 10 echiv.) la 0°C pe o perioadă de 5 minute și s-a agitat la aceea temperatură timp de 30 de minute. După stingerea reacției cu adăugarea de soluție apoasă saturată de NH₄Cl, aceasta a fost extrasă de două ori cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate, filtrate, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține produsul dorit (1,6 g, 48%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57-7,3 (m, 10H), 4,9 (brs, 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); **¹³C RMN** (125 MHz, DMSO-d₆) ppm 72,7,

65,5, 35,5, 26,9, 17,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₉Cl₂N₂O₂Si: 475,1369, găsit 475,1362.

Prepararea 2c: 2-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)etanol

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

La 700 mg (2,5 mmol) de produs din **Prepararea 2b**, *Etapa A* în 3 ml de metanol s-au adăugat 285 mg (3 echiv.) de NaBH₄ la 0°C și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 0,5 ore. După stingerea reacției cu o soluție saturată de NH₄Cl, produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți pentru a se obține 500 mg (84%) din compusul dorit.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,90 (bd, 1H), 4,83 (bs, 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-diclor-5-metil-piridazin-4-il)acetaldehidă

La o soluție de 237 mg de produs din *Etapa A* (1 mmol.) în 5 ml de acetonă/H₂O (4:1) s-au răcit până la 0°C, apoi s-au adăugat în porții 427 mg de periodat de sodiu (2 mmol, 2 echiv.). După 2 ore de agitare la temperatura camerei, amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan-EtOAc ca eluant pentru a obține 200 mg din produsul dorit (97%).

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

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

La o soluție de 200 mg de produs din *Etapa B* (0,97 mmol) în 3 ml de metanol s-a adăugat în porții mici 110 mg (2,92 mmol, 3 echiv.) de borohidru de sodiu la 0°C. După 15 minute de agitare, amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate, filtrate, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă utilizând heptan-EtOAc ca eluanți pentru a se obține 180 mg (89%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,9 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3 (t, 2H), 2,45 (s, 3H); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₇H₉Cl₂N₂O: 207,0086, găsit 207,0083.

Prepararea 2e: 3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propanal

Într-un balon uscat în cuptor s-au adăugat dimetil sulfoxid (3,08 ml, 43,4 mmol, 2,4 echiv.) și diclormetan (100 ml) și soluția a fost răcită la -78°C. S-a adăugat prin picături clorură de oxalil (2M în diclormetan; 13,6 ml, 27,1 mmol, 1,5 echiv.) și reacția a fost lăsată sub agitare timp de 1 oră. O soluție a produsului din **Prepararea 2a** (4 g, 18,1 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (20 ml) s-a adăugat apoi prin picurare și amestecul a fost lăsat sub agitare timp de 1 oră. S-a adăugat trietilamină (15,1 ml, 109 mmol, 6 echiv.) și reacția a fost lăsată să se încălzească până la 0°C timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu apă (50 ml), apoi a fost împărțită între bicarbonat de sodiu saturat (50 ml) și diclormetan (200 ml), faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan (200 ml) și extracțele organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vacuo*. Purificarea prin eluare cu cromatografie pe coloană rapidă automată (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui solid alb mat (2,27 g, 10,4 mmoli, 57%).

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

¹H RMN (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).

Prepararea 3a: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluor-4-iodofenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Etapa A: 2-{{(terț-butoxi)carbonil}[3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propil] amino}-5-[3-(2-luor-4-iodofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 4,85 g de produs din **Prepararea 1a** (9,04 mmol, 1 echiv.) sub formă de carbatat adecvat și 2 g de produs din **Prepararea 2a** (9,04 mmol, 1 echiv.) ca alcool adecvat, s-au obținut 4,6 g din produsul dorit (randament 69%).

¹H RMN (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); ¹³C RMN (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, 82,6, 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]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₁Cl₂FIN₄O₅S: 739,0415, găsit 739,0395.

Etapa B: 2-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **deprotejarea cu procedura generală cu HFIPA** pornind de la produsul din *Etapa A* drept carbatat adecvat, s-au obținut 3,70 g de produs dorit (randament 97%).

¹H RMN (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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₃Cl₂FIN₄O₃S: 638,9891, găsit 638,9888.

Etapa C: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de metil

O suspensie de 3 g de produs din *Etapa B* (4,69 mmol, 1 echiv.) și 1,81 g carbonat de cesiu (9,3853 mmol, 2 echiv.) a fost agitată la 80°C timp de 3 ore în 25 ml de 1,4-dioxan anhidru pentru a ajunge la conversia completă. Amestecul de reacție a fost evaporat direct pe *celită*, și apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM-MeOH ca eluanți pentru a obține 2,67 g de compus din titlu (randament 94%).

¹H RMN (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);

¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂ClFIN₄O₃S: 603,0124, găsit 603,0108.

Prepararea 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-carboxilat de metil

Etapa A: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxiprop-1-inil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 1 l, uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund, echipat cu o bară de agitare magnetică învelită cu PTFE a fost încărcat cu 20 g produs din **Prepararea 1a**, *Etapa A* (52,05 mmol, 1,0 echiv.), 17,73 g terț-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silan (21 ml, 104,1 mmol, 2,0 echiv.) dizolvat în 250 ml THF anhidru/25 ml DIPA și apoi plasat sub atmosferă de azot printr-o intrare de gaz. Apoi această soluție a fost încărcată cu 572 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,30 mmol, 0,025 echiv.) și 247 mg de CuI (1,30 mmol, 0,025 echiv.). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la reflux și agitat la aceea temperatură până când nu s-a mai observat o altă conversie. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat în două părți prin cromatografie rapidă folosind heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține 18,00 g din produsul dorit (randament 81%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,13 (br., 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,13 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 161,2, 52,4, 52,4, 28,3, 26,2, -4,6; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₃₁N₂O₅SSi: 427,1717, găsit 427,1711.

Etapa B: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropil] tiazol-4-carboxilat de metil

13 g din produsul din *Etapa A* (30,42 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat în 150 ml de EtOH și încărcat cu 3,23 g Pd/C (3,04 mmol, 0,1 echiv.). O autoclavă de 250 ml cu uscare în cuptor, echipată cu o bară de agitare magnetică învelită cu PTFE, a fost încărcată cu soluția și apoi plasată sub atmosferă de azot utilizând sistemul de hidrogenare. După aceea, aceasta a fost umplută cu 10 bari H₂ gaz. După 2 ore de agitare la temperatura camerei, reacția a atins conversia completă. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă cu heptan și EtOAc drept eluanți pentru a obține 9,95 g din produsul dorit (randament 78%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,62 (br., 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 1,78 (cvint., 2H), 1,46 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162,8, 62, 51,9, 34,3, 28,3, 26,3, 23,3, -4,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₃₅N₂O₅SSi: 431,2030, găsit 431,2025.

Etapa C: 2-[terț-butoxicarbonil-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 9,91 g de produs din *Etapa B* (23,0 mmoli, 1 echiv.) sub forma carbamatului adecvat și 5,1 g de produs din **Prepararea 2a** (23,0 mmol, 1 echiv.) sub forma alcoolului adecvat, s-au obținut 13,02 g din produsul dorit (randament 89%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (qn, 2H), 1,79 (qn, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₄₃Cl₂N₄O₅SSi: 633,2095, găsit 633,2091.

Etapa D: 5-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Deprotejarea cu procedura generală HFIPA** pornind de la produsul din *Etapa C* sub forma carbamatului adecvat, s-au obținut 10,4 g de produs dorit (randament 95%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,30 (q, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (qn, 2H), 1,71 (qn, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₃₅Cl₂N₄O₃SSi: 533,1570, găsit 533,1566.

Etapa E: 5-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 250 ml cu un gât, cu fund rotund, uscat în cuptor, echipat cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE, a fost încărcat cu 10,4 g de produs de la *Etapa D* (19,57 mmol, 1,0 echiv.), 12,75 g Cs₂CO₃ (39,13 mmol, 2,0 echiv.) și 100 ml de 1,4-dioxan anhidru. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la temperatura de reflux și agitat la această temperatură timp de 8 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a obține 6,40 g de produs dorit (randament 66%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₃₄ClN₄O₃SSi: 497,1804, găsit 497,1796.

Etapa F: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 250 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund a fost echipat cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE și prevăzută cu un condensator de reflux. Acesta a fost încărcat cu 6,43 g de produs din *Etapa E* (12,94 mmol, 1,0 echiv.), 3,88 g de 1,3-benzotiazol-2-amină (25,87 mmol, 2,0 echiv.) și 6,75 ml de DIPEA (38,81 mmol, 3,0 echiv.), apoi s-au adăugat 65 ml de CyOH. Apoi sistemul a fost spălat cu argon. După 5 minute de agitare în atmosferă inertă s-au adăugat 1,18 g de Pd₂(dba)₃ (1,29 mmoli, 1 echiv.) și 1,49 g de XantPhos (2,587 mmol, 0,2 echiv.). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit la 140°C și agitat la această temperatură timp de 1 oră pentru a ajunge la conversia completă. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și injectat direct pe o coloană de silicagel preconditionată și apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind heptan și EtOAc drept eluanți pentru a obține 6,85 g de produs dorit (randament 87%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (br., 1H), 7,52 (br., 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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₂₉H₃₉N₆O₃S₂Si: 611,2288, găsit 611,2284.

Etapa G: 5-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsilil)etoximetil]-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil

5,00 g de produs din *Etapa F* (8,18 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat în 50 ml de DCM anhidru și s-au adăugat 50 mg de DMAP (0,41 mmol, 0,05 echiv.) și 2,85 ml DIPEA (16,37 mmol, 2,0 echiv.) la

0°C. Apoi s-au adăugat 2,24 ml de 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silan (12,69 mmol, 1,5 echiv.) timp de 5 minute la 0°C, iar amestecul rezultat a fost pus la frigider pentru o noapte, în timp ce s-a observat conversia completă. La amestecul de reacție s-a adăugat *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a obține 3,85 g de produs dorit (randament 63%).

¹H RMN (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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₅H₅₃N₆O₄S₂Si₂: 741,3102, găsit 741,3098.

Etapa 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-carboxilat de metil

3,85 g de produs din *Etapa G* (5,19 mmol, 1,0 echiv.) și 362 mg de acid camfor sulfonic (1,56 mmol, 0,3 echiv.) au fost dizolvate în 40 ml de DCM/MeOH (2:1). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la 50°C și agitat la această temperatură peste noapte. Reacția a ajuns la conversie completă. Amestecul de reacție a fost răcit până la temperatura camerei și stins prin adăugarea de soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi a fost extras cu EtOAc de două ori. La straturile organice combinate a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 2,50 g compus din titlu (randament 76%).

¹H RMN (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 (brs, 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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₂₉H₃₉N₆O₄S₂Si: 627,2237, găsit 627,2236.

Prepararea 3c: acid 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-fluor-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilic

Etapa A: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluor-4-(2-trimetilsililetinil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 250 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund a fost echipat cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE și echipat cu un condensator de reflux. Acesta fost încărcat cu 5 g de produs din *Prepararea 3a* (8,29 mmol, 1 echiv.), 2,34 ml de *etinil(trimetil)silan* (16,58 mmol, 2 echiv.) și 10 ml de DIPEA, apoi s-au adăugat 40 ml de THF anhidru și sistemul a fost spălat cu argon. După 5 minute de agitare în atmosferă inertă s-au adăugat 182 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,41 mmol, 0,05 echiv.) și 79 mg (0,41 mmol, 0,05 echiv.). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit până la 60°C și agitat la această temperatură timp de 2 ore pentru a ajunge la conversie completă. La amestecul de reacție a fost adăugată *Celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând Heptan-EtOAc drept eluanți pentru a se obține 4,26 g de produs dorit (randament 89%).

¹H RMN (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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₀ClF₄N₄O₃Si: 572,1481, găsit 572,1480.

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-fluor-4-(2-trimetilsililetinil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 100 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund, cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE a fost încărcat cu 4,25 g de produs din *Etapa A* (7,4 mmol, 1,0 echiv.), 2,23 g de 1,3-benzotiazol-2-amină (14,8 mmol, 2,0 echiv.) și 3,87 ml de DIPEA (2,87 mg, 22,2 mmol, 3,0 echiv.), apoi s-au adăugat 40 ml ciclohexanol și sistemul a fost spălat cu argon. După 5 minute de agitare în atmosferă inertă s-au adăugat 679 mg de Pd₂(dba)₃ (0,74 mmoli, 0,10 echiv.) și 858 mg de XantPhos (1,48 mmol, 0,20 echiv.). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit până la 140°C și agitat la această temperatură timp de 30 de minute pentru a ajunge la conversia completă. Amestecul de reacție a fost

diluat cu DCM și injectat direct pe o coloană de silicagel preconditionată, apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc drept eluanți. Fracțiunile pure au fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a se obține 3,90 g de produs dorit (randament 77%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,27/10,91 (brs, 1H), 8,1-7,1 (brm, 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₆FN₆O₃S₂Si: 687,2038, găsit 687,2020.

Etapă C: Acid 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-fluor-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilic

Un balon de 10 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund a fost echipat cu bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE și prevăzut cu un condensator de reflux. Acesta a fost încărcat cu 343 mg de produs din *Etapă B* (0,5 mmol, 1,0 echiv.) dizolvat în 2,5 ml de THF/H₂O (4:1). Apoi s-au adăugat 105 mg de LiOH x H₂O (2,50 mmol, 5,0 echiv.) și amestecul rezultat a fost încălzit până la 60°C și agitat timp de 4 ore la această temperatură. Reacția a ajuns la conversie completă. La amestecul de reacție a fost adăugat gel de *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți pentru a se obține 200 mg de compus din titlu (randament 66%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (br., 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); **¹³C RMN** (125 MHz, 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₀H₂₆FN₆O₃S₂: 601,1486, găsit 601,1498.

Prepararea 3d: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-hidroxirop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Etapă A: 5-[3-[4-[3-*terț*-butil(dimetil)silil]oxiprop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 4,00 g de produs din **Prepararea 3a** (6,63 mmol, 1,0 echiv.) și 2,26 g de *terț*-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silan (13,27 mmol, 2 echiv.) sub forma acetilenei adecvate, s-au obținut 2,80 g de produs dorit (randament 65%).

¹H RMN (500 MHz, 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 (cvinț., 2H), 2,03 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); **¹³C RMN** (125 MHz, 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₁H₃₉ClFN₄O₄SSi: 645,2128, găsit 645,2120.

Etapă 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-*terț*-butil(dimetil)silil]oxiprop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald II** plecând de la 2,8 g de produs din *Etapă A* (4,34 mmol, 1,0 echiv.) și 1,30 g de 1,3-benzotiazol-2-amină (8,67 mmol, 2,0 echiv.), s-au obținut 2,1 g de produs dorit (randament 64%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,25/10,91 (brs 1H), 7,88 (br, 1H), 7,51 (br, 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 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,1 (s, 6H); **¹³C RMN** (125 MHz, 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, 116,4, 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₈H₄₄FN₆O₄S₂Si: 759,2613, găsit 759,2609.

Etapă C: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-hidroxirop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 100 ml uscat la cuptor, cu un singur gât, cu fund rotund a fost echipat cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE și prevăzut cu un condensator de reflux. Acesta a fost încărcat cu 2,10 g de produs din *Etapă B* (2,76 mmol, 1,0 echiv.) dizolvat în 15 ml de THF. Apoi s-au adăugat prin picurare 3,32 ml de TBAF (3,32 mmol, 1,2 echiv., 1 M în THF) printr-o seringă pe o perioadă de 2 minute și a fost agitat la acea temperatură timp de 30 de minute. Amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl saturat, apoi a fost evaporat direct pe *celită* și a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan-EtOAc drept eluanți pentru a se obține 1,6 g de produs dorit (randament 90%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,14 (brs, 1H), 7,83 (brd, 1H), 7,49 (brs, 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]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₀FN₆O₄S₂: 645,1748, găsit 645,1738.

Prepararea 3e: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-hidroxipropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Etapa A: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-(terț-butil(dimetil)silil)oxiprop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 4,00 g de produs din **Prepararea 1a** (7,45 mmol, 1,0 echiv.) și 2,54 g de terț-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silan (14,90 mmol, 2,0 echiv.) sub forma acetilenei adecvate, s-au obținut 1,70 g de produs dorit (randament 39%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 88,2, 83,8.

Etapa B: 2-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-(terț-butil(dimetil)silil)oxipropil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

O autoclavă de 50 ml uscată în cuptor a fost echipată cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE. Aceasta a fost încărcată cu 1,70 g de produs din **Etapa A** (2,9 mmol, 1,0 echiv.), 310 mg de Pd/C (0,29 mmol, 0,10 echiv.) și 15 ml de etanol și apoi inertizată folosind *vid* și azot, umplută în final cu hidrogen gazos la presiune de 10 bar. Apoi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore pentru a ajunge la conversia completă. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 1,2 g de produs dorit (randament 70%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,64 (br., 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 (cvint., 2H), 1,70 (cvint., 2H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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.

Etapa C: 2-[terț-butoxicarbonil-3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-[4-[3-(terț-butil(dimetil)silil)oxipropil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 1,16 g de produs din **Etapa B** (2,0 mmol, 1,0 echiv.) sub forma carbamatului adecvat și 484 mg de produs din **Prepararea 2a** (2,2 mmol, 1,1 echiv.) sub forma alcoolului adecvat, s-au obținut 1,2 g de produs dorit (randament 77%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (cvint., 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (cvint., 2H), 1,48 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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;

Etapa D: 5-[3-[4-[3-(terț-butil(dimetil)silil)oxipropil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Deprotejarea cu procedura generală cu HFIPA** plecând de la 1,2 g de produs din **Etapa C** sub forma carbamatului adecvat, s-au obținut 790 mg de produs dorit (randament 75%).

Etapa E: 5-[3-[4-[3-(terț-butil(dimetil)silil)oxipropil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

O sticlă sub presiune de 25 ml uscată în cuptor, echipată cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE a fost încărcată cu 1,2 g de produs din **Etapa D** (1,75 mmol, 1,0 echiv.) și 680 mg de carbonat de cesiu (3,50 mmol, 2,0 echiv.) suspendate în 10 ml de 1,4-dioxan. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la 80°C și agitat la aceea temperatură timp de 3 ore, când reacția a atins conversia completă. La amestecul de reacție a fost adăugată *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă cu DCM și MeOH (conținând 1,2% NH₃) ca eluanți pentru a obține 1,0 g din produsul dorit (randament 88%).

Etapa 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-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-fluor-fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald II** plecând de la 630 mg de produs din *Etapa E* (0,97 mmoli, 1,0 echiv.) și 291 mg de 1,3-benzotiazol-2-amină (1,94 mmoli, 2,0 echiv.), s-au obținut 600 mg de produs dorit (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-fluor-4-(3-hidroxipropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon de 250 ml cu fund rotund uscat în cuptor a fost echipat cu o bară de agitare magnetică acoperită cu *PTFE*. Acesta a fost încărcat cu 600 mg de produs din *Etapa F* (0,78 mmol, 1,0 echiv.) dizolvat în 10 ml de THF, apoi s-au adăugat prin picurare 936 μ l de TBAF (0,963 mmol, 1,2 echiv.). După 1 oră de agitare s-a observat conversia completă. Apoi amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl , la amestecul de reacție a fost adăugat *celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi acesta a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind heptan și EtOAc și MeOH (1,2% NH_3) ca eluanți pentru a se obține 450 mg de produs dorit (randament 89%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,44 (br, 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 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,65 (qn, 2H); ¹³C RMN (500 MHz, 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, 122,6, 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.

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

La o soluție de 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (1,17 g, 4,97 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (16 ml) s-a adăugat hex-4-in-1-amină (725 mg, 7,46 mmol, 1,5 echiv.) și trietilamină (1,04 ml, 7,46 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 4 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost divizată între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0-60% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare bej (741 mg, 2,94 mmol, 59%).

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

Etapa B: 2-[3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (443 mg, 2,94 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (15 ml) s-a adăugat produsul din Etapa A (741 mg, 2,94 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un tub sigilat la 110°C peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid* și reziduul a fost triturat cu metanol, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid de culoare bej (607 mg, 1,79 mmol, 61%).

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

¹H RMN (400 MHz, 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-carboxilat de etil

La un flacon uscat la cuptor pentru microunde s-a adăugat produsul din Etapa B (607 mg, 1,79 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (404 mg, 2,69 mmol, 1,5 echiv.), XantPhos (207 mg, 0,36 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (1,17 g, 3,58 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (36 ml) și vasul a fost evacuat și spălat cu azot apoi s-a adăugat tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (164 mg, 0,18 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) apoi încălzit la 150°C timp de 4 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și filtrată prin *celită*, apoi spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid de culoare galbenă (329 mg, 0,73 mmol, 41%).

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

¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (br s + s, 2H), 7,65 (br s, 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).

Prepararea 3g: 5-(3-hidroxipropil)-2-(4-metil-3-[[2-(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-carboxilat de etil

Etapă A: 2-(4-metil-3-[[2-(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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din **Prepararea 3f** (11,7 g, 25,8 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (700 ml) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (13,5 ml, 77,4 mmol, 3 echiv.). După 5 minute, amestecul a fost răcit până la 0°C și s-au adăugat 4-(dimetilamino)piridină (630 mg, 5,16 mmol, 0,2 echiv.) și clorură de 2-(trimetilsilil)etoximetil (13,6 ml, 77,4 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi s-a divizat între diclormetan și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galbenă (9,61 g, 16,5 mmoli, 64%).

LC/MS (C₂₇H₃₄N₆O₃Si₂) 583 [M+H]⁺; RT 2,90 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapă B: 5-brom-2-(4-metil-3-[[2-(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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (9,61 g, 16,5 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (400 ml) s-a adăugat *N*-bromosuccinimidă (3,52 g, 19,8 mmoli, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost divizată între diclormetan și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galbenă (9,66 g, 14,6 mmol, 89%).

LC/MS (C₂₇H₃₃BrN₆O₃Si₂) 663 [M+H]⁺; RT 3,13 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapă C: 5-[(1E)-3-[(terț-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-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-carboxilat de etil

Într-un balon sigilat uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapa B (9,66 g, 14,6 mmol, 1 echiv.), ester pinacolic al acidului (*E*)-3-(terț-butildimetilsililoxi)propen-1-il-boric (5,74 ml, 17,5 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (6,05 g, 43,8 mmol, 3 echiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) (1,19 g, 1,46 mmol, 0,1 echiv.), tetrahidrofuran (360 ml) și apă (120 ml), iar amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C timp de 2 ore. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, iar stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat (sulfat de magneziu) și concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galbenă (6,46 g, 8,58 mmol, 59%).

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

¹H RMN (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).

Etapă D: 5-[3-[(terț-butildimetilsilil)oxilpropil]-2-(4-metil-3-[[2-(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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa C (6,46 g, 8,58 mmol, 1 echiv.) în acetat de etil (300 ml) s-a adăugat oxid de platină (IV) (390 mg, 1,72 mmol, 0,2 echiv.) sub atmosferă de azot. Vasul a fost evacuat

și umplut înapoi cu azot (x3), apoi evacuat, plasat sub o atmosferă de hidrogen și agitat timp de 3 zile la temperatura ambiantă. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu acetat de etil și concentrată *in vid* pentru a produce produsul dorit sub forma unei gume de culoare maro (6,72 g, 8,9 mmol, >100%).

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

- 5 **¹H RMN** (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).

- 10 **Etapa E:** **5-(3-hidroxipropil)-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-carboxilat de etil**

La o soluție de produs din Etapa D (6,72 g, 8,9 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (400 ml) s-a adăugat acid clorhidric (4M în dioxan; 67 ml, 267 mmol, 30 echiv.) și amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția s-a răcit până la 0°C și s-a neutralizat cu hidroxid de sodiu apos 1 N (300 ml), apoi s-a divizat între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSepTM cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 80% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub *vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid alb (3,87 g, 6,04 mmol, 68%).

- 20 **LC/MS** (C₃₀H₄₀N₆O₄Si₂S₂) 641 [M+H]⁺; RT 2,80 (LCMS-V-C)
¹H RMN (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).

25

Prepararea 4a: **4-[1-[(Dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-fluorfenol**

Etapa A: **triciclo[1.1.1.0^{1,3}]pentan**

Un balon cu 3 gături de 1 l, echipat cu o bară de agitare, a fost asamblat cu un cap de distilare atașat la un condensator și un balon de colectare de 250 ml cu robinet Schlenk, o pâlnie de picurare de 250 ml și un termometru [toate articolele din sticlă au fost asamblate fierbinți, apoi conectate la linia Schlenk și lăsate să se răcească sub un curent de azot]. O soluție de 1,1-dibrom-2,2-bis(clorometil)ciclopropan (59,4 g, 200 mmol, 1 echiv.) în dietil eter (200 ml) a fost răcită până la -45°C și a fost adăugat fenilitiu (1,9 M în eter n-butilic; 211 ml, 400 mmol, 2 echiv.) timp de 25 minute prin picurare în pâlnie. După adăugare completă, amestecul a fost lăsat să se încălzească până la 0°C și a fost agitat timp de 2 ore. După acest timp, balonul receptor a fost răcit până la -78°C, iar conexiunea la colector a fost închisă pentru scurt timp și înlocuită cu un accesoriu pentru pompă de vid (cu intrare de egalizare a presiunii conectată la colectorul de azot). Înainte de a porni pompa, pâlnia de picurare și termometrul au fost înlocuite cu dopuri din sticlă pre-unse. Pompa a fost adusă la o presiune de 200 mbar și apoi s-a deschis racordul. Peste 3 minute presiunea a fost redusă treptat până la 120 mbar și apoi vasul de reacție a fost lăsat să se încălzească până la temperatura ambiantă. Presiunea a fost apoi redusă cu precauție până la 45 mbar și această presiune a fost menținută timp de 45 de minute. După acest timp, vidul a fost eliberat cu azot și materialul distilat limpede și incolor rezultat a fost depozitat la -20°C. Concentrația produsului dorit a fost determinată a fi 0,45 M prin ¹H RMN.

- 45 **¹H RMN** (400 MHz, cloroform-d) δ 2,04 (s, 6H).

Etapa B: **brom(3-fluor-4-metoxifenil)magneziu**

Într-un balon de 50 ml cu 3 gături, echipat cu o bară de agitare și un condensator, s-a adăugat magneziu (681 mg, 28 mmol, 1,4 echiv.) și aparatul a fost încălzit puternic (~ 500°C) cu un pistol termic timp de 5 minute cu agitare puternică și apoi lăsat să se răcească până la temperatura ambiantă sub azot. S-a adăugat dietil eter (5 ml) urmat de 1,2-dibrometan (172 μl, 2 mmol, 0,1 echiv.). Amestecul a fost încălzit la reflux de 4-5 ori timp de 5 minute și apoi a fost lăsat în repaus timp de 10 minute, timp după care s-a observat un reflux ușor. Amestecul a fost adus la un reflux constant cu încălzire manuală și apoi a fost inițiată o agitare lentă. În acest moment, s-a adăugat o soluție de 4-brom-2-fluoroanisol (4,1 g, 20 mmoli, 1 echiv.) în dietil eter (10 ml) la o astfel de viteză încât să mențină refluxul constant și viteza de agitare a fost crescută (300 rpm). Adăugarea a fost completă după 15 minute. Amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura ambiantă timp de 0,5 ore după care a rezultat un sistem bifazic limpede. Stratul inferior de culoarea paiului închisă (10,15 ml) a fost transferat într-un balon Schlenk uscat cu o seringă printr-un filtru PTFE de 0,2 μm. Concentrația soluției a fost calculată a fi 1,38 M prin titrare împotriva

55

unei soluții de iod în tetrahidrofuran uscat. Soluția de produs a fost utilizată direct în etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Etapa C: 3-(3-fluor-4-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilat de etil

Într-un vas sub presiune ACE de 50 ml uscat în cuptor, echipat cu o bară de agitare, s-a adăugat produsul din Etapa B (1,38 M în dietil eter; 4,83 ml, 6,67 mmol, 1 echiv.) urmat de produsul din Etapa A (0,45 M în dietil eter, 14,8 ml, 6,67 mmol, 1 echiv.) iar vasul a fost sigilat cu un capac de teflon prevăzut cu un inel O frontal și plasat într-un bloc de încălzire preîncălzit în spatele unui scut de explozie la 105°C timp de 3 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă timp de 20 de minute, apoi în apă cu gheață timp de 10 minute. Capul cu șurub din teflon a fost înlocuit cu un dipozitiv de subetanșare atașat la linia de azot, iar reacția a fost răcită până la -78°C. S-a adăugat cloroformiat de etil (5,1 ml, 53,3 mmol, 4 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească până la temperatura ambiantă timp de 1,5 ore. Reacția a fost divizată între clorură de amoniu apoasă saturată și dietil eter, iar faza apoasă a fost extrasă cu eter. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui lichid incolor care a fost un amestec de produs dorit și produs secundar. Acest material a fost purificat în continuare prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Torrent, 200 g RediSep™ cartuş de silice) și eluarea cu un gradient de 0 - 80% diclormetan în heptan a dus la obținerea produsului dorit (640 mg, 3,78 mmol, 56%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,09 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,98 (dm, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,2 (t, 3H). ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 169,8, 151,8, 146,6, 133,0, 122,8, 114,2, 114,2, 60,6, 56,5, 53,2, 41,0, 13,6, 13,6

HRMS-EI (m/z): M⁺ calculat pentru C₁₅H₁₇F O₃: 264,1162, găsit 264,1156.

Etapa D: Acid 1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)biciclo[1.1.1]pentan-3-carboxilic

200 mg de produs din Etapa C (0,76 mmol, 1 echiv.) și 159 mg de LiOH·H₂O (3,78 mmol, 5 echiv.) au fost amestecate în 1,4-dioxan (2 ml/mmol) și apă (2 ml/mmol) apoi au fost agitate la temperatura camerei timp de 1 oră când s-a observat conversia completă. Amestecul de reacție a fost alcalinizat cu soluție de HCl 1:1, apoi precipitatul a fost filtrat și spălat cu apă apoi uscat *in vid* pentru o.n. 170 mg (95%) din produsul dorit au fost izolate sub forma unui solid de culoare albă.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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-EI (m/z): [M]⁺ calculat pentru C₁₃H₁₃FO₃: 236,0849, găsit 236,0840.

Etapa E: 1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-biciclo[1.1.1]pentan-3-carboxamidă

164 mg de produs din Etapa D (1,04 mmol, 1 echiv.) și 278 mg de N,N-dietiletanamină (1,39 mmol, 2 echiv.) au fost amestecate în EtOAc (3 ml/mmol) apoi 663 mg de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trioxatrifosfină 2,4,6-trioxid (50% în greutate în EtOAc, 1,04 mmol, 1,5 echiv.) s-a adăugat sub forma unei porții, apoi a fost agitat la temperatura camerei timp de 40 min. După timpul de reacție s-au adăugat 0,52 ml de N-metilmetanamină (2 M în MeOH, 1,04 mmoli, 1,5 echiv.) și s-a agitat la temperatura camerei până când s-a observat conversia completă (60 min). Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, apoi spălat cu NaHCO₃ cc. apoi faza organică a fost spălată cu NaCl cc., uscată pe MgSO₄, filtrată, concentrată, uscată *in vid* pentru a se obține 187 mg (cant.) de produs dorit sub forma unui solid de culoare piersicii.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₁₅H₁₉FNO₂: 264,1394, găsit 264,1389.

Etapa F: 1-[3-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-N,N-dimetil-metanamină

182 mg de produs din Etapa E (0,69 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în THF (5 ml/mmol) apoi s-a adăugat 1,38 ml de LiAlH₄ (1 M în THF, 1,38 mmoli, 2 echiv.) sub atmosferă de azot la temperatura ambiantă apoi s-a agitat până s-a realizat conversia completă (cca. 1 oră). Amestecul s-a răcit până la 0°C apoi s-a stins cu NH₄Cl cc.. După stingere s-au adăugat ~5 ml de apă și ~10 ml de EtOAc și s-au agitat bine. S-a adăugat HCl 2 M și a fost separată faza apoasă (acidă), apoi faza organică a fost extrasă cu HCl 2 M suplimentar. Fazele apoase combinate au fost făcute bazice cu NaOH 2 M și extrase cu DCM. Fazele

organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO_4 și concentrate, uscate în vid. S-au obținut 119 mg (69%) din produsul dorit sub formă de ulei vâcos.

^1H RMN (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); **^{13}C RMN** (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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FNO}$: 250,1602, găsit 250,1596.

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

113 mg de produs din *Etapa F* (0,45 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în DCM (5 ml/mmol) apoi s-a adăugat 1,36 ml de BBr_3 (1 M în DCM, 1,36 mmoli, 3 echiv.) sub atmosferă de azot la 0°C apoi s-a agitat timp de 15 min. la 0°C și la temperatura camerei până când s-a realizat conversia completă (aproximativ 45 min). S-a adăugat DCM apoi s-a turnat în soluție de NaHCO_3 , s-a agitat timp de câteva minute, apoi s-a adus la neutru cu NH_4Cl cc. S-a separat și s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe MgSO_4 și s-a concentrat, s-a uscat în vid. S-au obținut 47 mg (cant.) de produs brut dorit sub formă de ulei vâcos.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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); **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 122,4, 117,4, 113,4, 59,5, 54,8, 46,0, 43,8, 34,8; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}$: 236,1445, 236,1445.

Prepararea 4b: 4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenol

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 10,00 g de 2-fluor-4-iodo-fenol (42,0 mmol, 1 echiv.) ca fenol adecvat și 5,24 g de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amină (63 mmol, 1,5 echiv.) ca alchină, s-au obținut 7,30 g (90%) de produs dorit.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,20 (dd, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,21 (m, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150,9, 146,2, 128,9, 119,5, 118,4, 113,6, 84,5, 84,2, 48,2, 44,3; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$: 194.0976, găsit 194.0981.

Prepararea 4c: N-[3-(3-fluor-4-hidroxi-fenil)prop-2-inil]-N-metil carbamat de *terț*-butil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 10,00 g de 2-fluor-4-iodo-fenol (42,0 mmol, 1 echiv.) sub formă de fenol adecvat și 10,67 g de *N*-metil-*N*-prop-2-inil-carbamat de *terț*-butil (63,1 mmol, 1,5 echiv.) ca alchină, s-au obținut 10,8 g (92%) de produs dorit.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,32 (s, 1H), 7,22 (brd, 1H), 7,08 (dm, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150,8, 146,4, 129,0, 119,6, 118,4, 113,2, 84,4, 82,7, 38,5, 33,8, 28,5; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_3$: 224,0717, găsit 224,0720.

Prepararea 4d: 4-[3-(Dimetilamino)propil]-2-fluorfenol

La o soluție de produs din **Prepararea 4b** (1,5 g, 7,76 mmol, 1 echiv.) în acetat de etil (54 ml) și etanol (18 ml) sub azot s-a adăugat oxid de platină (IV) hidrat (353 mg, 1,55 mmol, 0,2 echiv.). Vasul a fost evacuat și umplut cu azot (x3), apoi evacuat, supus la o atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu acetat de etil și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% amoniac metanolic 1N în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit (652 mg, 3,31 mmol, 42%) sub forma unui solid de culoare alb murdar.

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

^1H RMN (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).

Prepararea 4e: 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenol

Etapa A: 4-(metoximetoxi)fenol

La o soluție de hidrochinonă (0,76 ml, 9,08 mmol, 1 echiv.) în acetonă (30 ml) s-a adăugat carbonat de potasiu (2,51 g, 18,2 mmol, 2 echiv.) și clorometil metil eter (0,69 ml, 9,08 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei de culoare maro (601 mg, 3,9 mmol, 43%).

^1H RMN (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: 1-[2-[4-(metoximetoxi)fenoxi]etil]dimetilamină

La o soluție de produs din Etapa A (400 mg, 2,59 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (20 ml) s-a adăugat *N,N*-dimetil etanol amină (526 μ l, 5,19 mmol, 2 echiv.), di-*tert*-butil azodicarboxilat (1,19 g, 5,19 mmoli, 2 echiv.) și trifenilfosfină (1,36 g, 5,19 mmoli, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 3 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, divizată între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei de culoare maro (383 mg, 1,7 mmol, 66%).

LC/MS (C₁₂H₁₉NO₃) 226 [M+H]⁺; RT 0,88 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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

O soluție de produs din Etapa B (383 mg, 1,7 mmoli, 1 echiv.) în acid clorhidric (4M în 1,4-dioxan; 5 ml, 20 mmoli, 11,7 echiv.) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi dizolvată în metanol, încărcată pe un cartuş SCX umed cu metanol (10 g), spălată cu metanol și eluată cu amoniac metanolic 1,75 N și concentrată *in vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid de culoare maro (249 mg, 1,37 mmol, 812%).

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

¹H RMN (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).

Prepararea 4f: 4-[2-(pirolidin-1-il)etoxi]fenol**Etapa A: 1-[2-[4-(metoximetoxi)fenoxi]etil]pirolidină**

La o soluție a produsului din **Prepararea 4e**, Etapa A (525 mg, 3,41 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (20 ml) s-a adăugat 1-(2-hidroxietil)pirolidină (0,8 ml, 6,81 mmol, 2 echiv.), di-*tert*-butil azodicarboxilat (1,57 g, 6,81 mmoli, 2 echiv.) și trifenilfosfină (1,79 g, 6,81 mmoli, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid* și s-a divizat între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) și eluarea cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei de culoare maro (556 mg, 2,21 mmol, 65%).

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

¹H RMN (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-(pirolidin-1-il)etoxi]fenol

O soluție de produs din Etapa A (556 mg, 2,21 mmoli, 1 echiv.) în acid clorhidric (4M în 1,4-dioxan; 7 ml, 28 mmoli, 12,7 echiv.) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 min. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi dizolvată în metanol, încărcată pe un cartuş SCX umed cu metanol (10 g), spălată cu metanol, eluată cu amoniac metanolic 1,75 N și concentrată *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de solid de culoare maro (453 mg, 2,19 mmol, 99%).

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

¹H RMN (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).

Prepararea 4g: 4-[2-(Dimetilamino)etil]-2-fluorfenol**Etapa A: 2-fluor-1-metoxi-4-[(E)-2-nitroetenil]benzen**

La o soluție de 3-fluor-4-metoxibenzaldehidă (400 mg, 2,6 mmoli, 1 echiv.) și nitrometan (339 μ l, 6,23 mmoli, 2,4 echiv.) în metanol (50 ml), răcită până la 0°C, s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1M (20 ml, 20 mmol, 7,71 echiv.) prin picurare și amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul a fost adăugat sub formă de porții la acid clorhidric apos 8M (12 ml, 96 mmol, 37 echiv.), răcit la 0°C, iar suspensia rezultată a fost lăsată să se încălzească până la temperatura ambiantă și agitată timp

de 30 min. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit (393 mg, 1,99 mmol, 76%) sub formă de solid de culoare galbenă.

¹H RMN (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-fluor-4-metoxifenil)etan-1-amină

La o soluție de produs din Etapa A (393 mg, 1,99 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (12 ml) s-a adăugat hidruură de litiu aluminii (1 M în tetrahidrofuran; 5,98 ml, 5,98 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost încălzit până la 40°C peste noapte. Reacția a fost stinsă cu apă (1,2 ml) și concentrată *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în acid clorhidric apos 2N (20 ml) și spălat cu acetat de etil (x2). S-a adăugat acid tartric (2,1 g) la faza apoasă și pH-ul a fost ajustat la pH 11 cu hidroxid de amoniu concentrat. Amestecul a fost extras cu diclormetan (x3) și extractele organice combinate au fost separate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de ulei galben (252 mg, 1,49 mmol, 75%).

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

¹H RMN (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-fluor-4-metoxifenil)etil]dimetilamină

La o soluție de produs din Etapa B (252 mg, 1,49 mmol, 1 echiv.) în metanol (5 ml) s-a adăugat formaldehidă (13,4M în apă; 123 μl, 4,47 mmol, 3 echiv.) urmată de triacetoxiborohidruură de sodiu (947 mg, 4,47 mmol, 3 echiv.) și acid acetic glacial (0,05 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost divizată între acetat de etil și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei de culoare galbenă (92 mg, 0,47 mmol, 31%).

LC/MS (C₁₁H₁₆FNO) 198 [M+H]⁺; RT 0,82 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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-fluorfenol

La o soluție de produs din Etapa C (92 mg, 0,47 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (3,5 ml), răcită până la 0°C, s-a adăugat tribromură de bor (1M în diclormetan, 1,4 ml, 1,4 mmol, 3 echiv.) iar amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost răcită până la 0°C și stinsă cu metanol, apoi concentrată *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în metanol, încărcat pe un cartuş SCX umed cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu amoniac metanolic 1,75 N și concentrat *in vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de ulei de culoare maro (41 mg, 0,22 mmol, 48%).

LC/MS (C₁₀H₁₄FNO) 184 [M+H]⁺; RT 0,36 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Prepararea 4h: 3-[(dimetilamino)metil]-5-fluor-1-metil-1H-indol-6-ol

Etapa A: Acid 6-(benziloxi)-5-fluor-1H-indol-2-carboxilic

La o soluție agitată de ester metilic al acidului 6-benziloxi-5-fluor-1H-indol-2-carboxilic (2,5 g, 8,35 mmol, 1 echiv.) într-un amestec de tetrahidrofuran (25 ml) și metanol (25 ml) s-a adăugat o soluție de hidroxid de sodiu (4 g, 100 mmol, 12 echiv.) în apă (30 ml) și amestecul a fost agitat timp de 2,5 ore. Reacția a fost răcită în apă cu gheață și acidulată cu agitare prin adăugare lentă de acid clorhidric apos 2N (60 ml) rezultând precipitarea. S-a adăugat apă (80 ml) și amestecul a fost agitat timp de 45 minute, apoi solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu apă și uscate sub vid pentru a se obține produsul dorit (2,25 g, 7,89 mmol, 94%) sub formă de reziduu solid de culoare alb mat.

LC/MS (C₁₆H₁₂FNO₃) 284 [M-H]⁻; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa B: 6-(benziloxi)-5-fluor-1H-indol

Un amestec de produs din Etapa A (1,25 g, 4,38 mmol, 1 echiv.) și difenil eter (60 ml) a fost încălzit până la 290°C (extern) timp de 45 min. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, apoi a fost diluată cu heptan (180 ml) și încărcată pe o coloană de silice preambalată umedă cu

hexan (80 g) sub vid. Purificarea prin cromatografie rapidă automată (CombiFlash Rf, coloană Silica 80g RediSep) prin eluare cu un gradient de 0 - 80% acetat de etil în hexan a dus la obținerea produsului dorit (372 mg, 1,54 mmol, 35%) sub formă de solid de culoare bej.

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

- 5 **^1H RMN** (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).

Etapa C: 6-(benziloxi)-5-fluor-1-metil-1H-indol

- 10 La o soluție agitată a produsului din Etapa B (365 mg, 1,51 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (10 ml), răcită într-o baie de apă cu gheață, s-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60%; 72,6 mg, 3,03 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 15 min. S-a adăugat iodmetan (0,11 ml, 1,82 mmol, 1,2 echiv.), apoi amestecul a fost lăsat să se încălzească până la temperatura ambiantă și s-a agitat timp de 1 oră. Reacția s-a răcit în gheață, apoi s-a stins prin adăugarea prin picături de clorură de amoniu apoasă saturată și s-a turnat lent peste gheață-apă sub agitare (40 ml) rezultând precipitarea. S-a adăugat gheață suplimentară (20 ml) și după 30 de minute de agitare solidele au fost colectate prin filtrare, spălate succesiv cu apă rece cu gheață (2 x 30 ml) și hexan (2 x 10 ml) și uscate sub vid pentru a obține produsul dorit. (259 mg, 1,01 mmol, 67%) sub formă de solid de culoare bej.

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

- 20 **^1H RMN** (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).

Etapa D: {[6-(benziloxi)-5-fluor-1-metil-1H-indol-3-il]metil}dimetilamină

- 25 La un amestec agitat de 1,4-dioxan (5 ml) și acid acetic glacial (5 ml) s-a adăugat formaldehidă apoasă (37% în greutate; 1,18 ml, 14,54 mmol, 14,6 echiv.) urmată de dimetilamină apoasă (40% în greutate; 1,42 ml, 12,6 mmol, 12,6 echiv.). Această soluție (1,6 ml) a fost adăugată la o soluție agitată a produsului din Etapa C (255 mg, 1 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (1 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Reacția a fost concentrată *in vacuo*, apoi s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 2N (4 ml) și suspensia groasă rezultată a fost diluată cu apă (10 ml), agitată și răcită în apă cu gheață timp de 15 minute, apoi filtrată, spălată cu apă (x3) și uscată sub vid pentru a se obține produsul dorit (290 mg, 0,93 mmol, 93%) sub formă de solid de culoare crem.

LC/MS ($C_{19}H_{21}FN_2O$) 268 $[M+H-NHMe_2]^+$; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

- 30 **^1H RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

35

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

- Un balon a fost încărcat cu 10% Pd/C (50 mg, 0,05 echiv.), apoi evacuat și spălat cu azot (x 2). S-a adăugat o soluție de produs din Etapa D (285 mg, 0,91 mmol, 1 echiv.) în etanol (20 ml) și balonul a fost evacuat și spălat cu azot (x 3), apoi evacuat și spălat cu hidrogen (x 3), apoi supus la o atmosferă de hidrogen și agitat timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost filtrată printr-un cartuș HM-N, eluată cu etanol și concentrată *in vacuo*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 50g Gold RediSep) și eluare cu un gradient de 10 - 100% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit (69,8 mg, 0,27 mmol, 29%) ca un solid de culoare alb murdar (sare clorhidrat).

- 45 **LC/MS** ($C_{12}H_{15}FN_2O$) 178 $[M+H-NHMe_2]^+$; RT 0,36 (LCMS-V-B1)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Prepararea 4i: 4-[4-(Dimetilamino)butil]-2-fluorfenol

50

Etapa A: Bromura de [3-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)propil] trifenilfosfaniu

- N-(3-bromopropil)ftalimidă (2,75 g, 10,26 mmol, 1 echiv.) și trifenilfosfină (2,69 g, 10,3 mmol, 1 echiv.) au fost agitate în toluen (25 ml) și încălzite la reflux peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească până la temperatura ambiantă și solidele au fost colectate prin filtrare și uscate sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid de culoare alb (2,55 g, 4,81 mmol, 47%).

55

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Etapa B: 2-[(3E)-4-(3-fluor-4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1,3-dionă

La o soluție de produs din Etapa A (2,55 g, 4,81 mmol, 1 echiv.) în toluen (25 ml) s-a adăugat 3-fluor-4-metoxibenzaldehidă (741 mg, 4,81 mmol, 1 echiv.), urmată de 18-coroană-6 (108 μ l, 0,48 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare alb (1,48 g, 4,55 mmol, 95%).

LC/MS ($C_{19}H_{16}FNO_3$) 302 [ALTELE]; RT 2,25 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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 (qd, J = 7,2, 1,8 Hz, 2H).

Etapa C: (3E)-4-(3-fluor-4-metoxifenil)but-3-en-1-amină

La o soluție de produs din Etapa B (1,48 g, 4,55 mmol, 1 echiv.) în etanol (60 ml) s-a adăugat metilamină (2M în metanol; 24 ml, 665 mmol, 146 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid. Solidul brut a fost dizolvat în acetat de etil și extras cu acid clorhidric apos 1N (3 x 100 ml). Extractele apoase combinate au fost alcalinizate cu hidroxid de potasiu apos 4M, extrase cu acetat de etil (x2), iar extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de gumă de culoare roz (395 mg, 2,02 mmol, 45%).

LC/MS ($C_{11}H_{14}FNO$) 196 [M+H]⁺; RT 1,25 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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 (qd, J = 7,1, 2,0 Hz, 2H).

Etapa D: 4-(3-fluor-4-metoxifenil)butan-1-amină

La o soluție de produs din Etapa C (395 mg, 2,02 mmol, 1 echiv.) în metanol (10 ml) s-a adăugat oxid de platină (IV) (45,9 mg, 0,2 mmol, 0,1 echiv.) sub atmosferă de azot. Vasul a fost evacuat și umplut cu azot (x3), evacuat, apoi plasat sub o atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost filtrată prin celiță, eluată cu metanol și concentrată *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în metanol, încărcat pe un cartuş SCX umed cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu amoniac metanolic 1,75 N și concentrat *in vid* pentru a obține produsul dorit sub formă de gumă de culoare roz (219 mg, 1,11 mmol, 55%).

LC/MS ($C_{11}H_{16}FNO$) 198 [M+H]⁺; RT 1,18 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Etapa E: [4-(3-fluor-4-metoxifenil)butil]dimetilamină

La o soluție de produs din Etapa D (219 mg, 1,11 mmol, 1 echiv.) în metanol (5 ml) s-a adăugat formaldehidă apoasă (37% în greutate; 91,8 μ l, 13,4 M, 3,33 mmol, 3 echiv.), triacetoxiborohidru de sodiu (706 mg, 3,33 mmol, 3 echiv.) și acid acetic glacial (6,36 μ l, 0,11 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi s-a divizat între acetat de etil și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (163 mg, 0,72 mmol, 65%).

LC/MS ($C_{13}H_{20}FNO$) 226 [M+H]⁺; RT 1,30 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Etapa F: 4-[4-(dimetilamino)butil]-2-fluorfenol

La o soluție de produs din Etapa E (163 mg, 0,72 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (5 ml), răcită până la 0 °C, s-a adăugat tribromură de bor (1M în diclormetan; 2,17 ml, 2,17 mmol, 3 echiv.) iar amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost răcită până la 0°C, stinsă cu metanol și concentrată *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în metanol, încărcat pe un cartuş SCX umed cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu amoniac metanolic 1,75 N și concentrat *in vid* pentru a obține produsul dorit sub formă de ulei de culoare galben (110 mg, 0,52 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{12}H_{18}FNO$) 212 [M+H]⁺; RT 0,96 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Prepararea 4i: N-[2-(3-fluor-4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbammat de *terț*-butil**Etapa A: N-[2-(3-fluor-4-metoxifenil)etil]carbammat de etil**

5 La o soluție de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)etan-1-amină (263 mg, 1,55 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (10 ml) s-a adăugat trietilamină (315 mg, 3,11 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost răcit până la 0°C înainte de adăugarea de cloroforiat de etil (149 μl, 1,55 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost divizată între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin

10 cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0-1% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ceară de culoare albă (245 mg, 1,02 mmol, 65%).

LC/MS (C₁₂H₁₆FN₃O₃) 242 [M+H]⁺; RT 1,81 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (t, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 3,96 (q, 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).

Etapa B: [2-(3-fluor-4-metoxifenil)etil](metil)amină

O soluție a produsului din Etapa A (245 mg, 1,02 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (3 ml) a fost răcită până la 0°C. S-a adăugat hidrură de litiu aluminii (1 M în tetrahidrofuran, 2,54 ml, 2,54 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost răcită până la 0°C și s-a adăugat apă (96 μl), urmată de hidroxid de sodiu apos 15% (96 μl), apoi apă (288 μl). S-a adăugat suplimentar tetrahidrofuran pentru a ajuta agitarea și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. S-a adăugat sulfat de magneziu, urmat de acetat de etil, amestecul a fost agitat timp de 15 min., apoi filtrat prin celită și eluat cu acetat de etil. Solvenții au fost îndepărtați *in vid* și purificarea prin cromatografie

20 automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (89 mg, 0,49 mmol, 48%).

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

¹H RMN (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).

Etapa C: 2-fluor-4-[2-(metilamino)etil]fenol

La o soluție de produs din Etapa B (89 mg, 0,49 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (4 ml), răcită până la 0°C, s-a adăugat tribromură de bor (1 M în diclormetan, 1,46 ml, 1,46 mmol, 3 echiv.) iar amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Reacția a fost răcită la 0°C și stinsă cu metanol, apoi concentrată *in vid*. Reziduu a fost dizolvat în metanol, încărcat pe un cartuş SCX umed cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu amoniac metanolic 1,75 N și concentrat *in vid* pentru a obține

35 produsul dorit ca o gumă de culoare maro (62 mg, 0,37 mmol, 75%).

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

¹H RMN (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).

Etapa D: N-[2-(3-fluor-4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbammat de *terț*-butil

La o soluție de produs din Etapa C (62 mg, 0,37 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (5 ml) s-a adăugat trietilamină (153 μl, 1,1 mmol, 3 echiv.) și 4-(dimetilamino)piridină (4,48 mg, 0,04 mmol, 0,1 echiv.), urmate de dicarbonat de di-*terț*-butil (0,09 ml, 0,44 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Reacția a fost divizată între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin

50 cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 85% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (48 mg, 0,18 mmol, 49%).

LC/MS (C₁₄H₂₀FN₃O₃) 170 [M-Boc+H]⁺; RT 2,54 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Prepararea 4k: N-[4-(3-fluor-4-hidroxifenil)butil]-N-metilcarbammat de *terț*-butil**Etapa A: N-[(3E)-4-(3-fluor-4-metoxifenil)but-3-en-1-il]carbammat de etil**

La o soluție de produs din **Prepararea 4i**, Etapa C (397 mg, 2,03 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (20 ml) s-a adăugat trietilamină (0,57 ml, 4,07 mmol, 2 echiv.) și amestecul s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat cloroformat de etil (194 μl, 2,03 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească până la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost divizată între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 25% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (310 mg, 1,16 mmol, 57%).

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

¹H RMN (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 (dq, J = 26,6, 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (qd, J = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 1,16 (t, 3H).

Etapa B: N-[4-(3-fluor-4-metoxifenil)butil]carbamat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (310 mg, 1,16 mmol, 1 echiv.) în metanol (12 ml) s-a adăugat oxid de platină (IV) (26,3 mg, 0,12 mmol, 0,1 echiv.) sub atmosferă de azot. Vasul a fost evacuat și umplut cu azot (x3), evacuat, plasat sub o atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu metanol și concentrată *in vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de ulei limpede (275 mg, 1,02 mmol, 88%).

LC/MS (C₁₄H₂₀FNO₃) 270 [M+H]⁺; RT 2,07 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 - 7,00 (m, 3H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,97 (q, 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).

Etapa C: [4-(3-fluor-4-metoxifenil)butil](metil)amină

La o soluție de produs din Etapa B (417 mg, 1,55 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (5 ml), răcită până la 0°C, s-a adăugat hidrură de litiu aluminiiu (1M în tetrahidrofuran; 3,87 ml, 3,87 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost răcită până la 0°C, s-a adăugat apă (150 μl), urmată de hidroxid de sodiu apos 15% (150 μl) și apă (450 μl). Amestecul a fost diluat cu tetrahidrofuran și agitat timp de 30 min. S-au adăugat sulfat de magneziu și acetat de etil, iar amestecul a fost filtrat prin celită și concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 15% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (222 mg, 1,05 mmol, 68%).

LC/MS (C₁₂H₁₈FNO) 212 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa D: 2-fluor-4-[4-(metilamino)butil]fenol

La o soluție de produs din Etapa C (222 mg, 1,05 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (10 ml), răcită până la 0°C, s-a adăugat tribromură de bor (1M în diclormetan, 3,15 ml, 3,15 mmol, 3 echiv.) iar amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Reacția a fost răcită până la 0°C, stinsă cu metanol și concentrată *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în metanol, încărcat pe un cartuş SCX umed cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu amoniac metanolic 1,4 N și concentrat *in vid* pentru a produce produsul dorit sub forma unei gume de culoare maro (63 mg, 0,32 mmol, 30%).

LC/MS (C₁₁H₁₆FNO) 198 [M+H]⁺; RT 1,01 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa E: N-[4-(3-fluor-4-hidroxifenil)butil]-N-metilcarbamat de terț-butil

La o soluție de produs din Etapa D (63 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (5 ml) s-a adăugat trietilamină (133 μl, 0,96 mmol, 3 echiv.) și 4-(dimetilamino)piridină (3,9 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost răcit până la 0°C și s-a adăugat dicarbonat de di-terț-butil (66 μl, 0,29 mmol, 0,9 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost divizată între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 35% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit (33 mg, 0,11 mmol, 35%).

LC/MS (C₁₆H₂₄FNO₃) 198 [M-Boc+H]⁺; RT 2,18 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Prepararea 5a: 1-(1-Adamantilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa borolan-2-il)pirazol

Etapa A: 1-(1-Adamantilmetil)-4-iodo-pirazol

Amestecul de 35,9 g de 1-Adamantilmetanol (216 mmol), 73,48 g de trifenilfosfină (280 mmol, 1,3 echiv.), 54,25 g de 4-iodo-1H-pirazol (280 mmol, 1,3 echiv.) și 64,4 g de N-(tert-butoxicarboniliminometilen)carbamate de *terț*-butil (266 mmol, 1,3 echiv.) în 1078 ml de THF a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 ore. După adăugarea de 10,94 g în plus de 4-iodo-1H-pirazol (56 mmol, 0,26 echiv.), 12,81 g de N-(tert-butoxicarboniliminometilen)carbamate de *terț*-butil (53 mmol, 0,26 echiv.) și 14,69 g de trifenilfosfină (56 mmol, 0,26 echiv.), reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 24 ore, apoi concentrată, purificată prin cromatografie rapidă pe coloană folosind DCM ca eluant, s-a triturat în MeOH rece și s-a filtrat pentru a se obține 53,6 g (73%) de produs dorit sub formă de pulbere de culoare albă.

Etapa B: 1-(1-Adamantilmetil)-4-iodo-5-metil-pirazol

La 9,8 ml de diizopropilamină (69,5 mmol, 1,1 echiv.) în 180 ml de THF s-au adăugat prin picurare 33,4 ml dintr-o soluție 2,5 M de butilitiu (84 mmol, 1,3 echiv.) la -78°C și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 0,5 ore, tratat cu 22,0 g de produs din Etapa A (64,28 mmol, 1 echiv.) în 90 ml de THF, s-a agitat la -78°C timp de 1 oră, s-a tratat cu 4,67 ml de iodură de metil (73,3 mmol, 1,14 echiv.) și s-a agitat la -78°C timp de 18 ore. După stingerea cu NH₄Cl cc., reacția a fost extrasă cu EtOAc și fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate, concentrate, triturate în MeOH și filtrate pentru a se obține 21 g (92%) de produs dorit.

Etapa C: 1-(1-Adamantilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

La 21 g de produs din Etapa B (58,95 mmol, 1 echiv.) în 300 ml de THF s-au adăugat 28,3 ml dintr-o soluție 2,5 M de butilitiu (70,8 mmol, 1,2 echiv.) la -78°C și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 0,5 ore, tratat cu 16,4 g de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (88,1 mmol, 1,5 echiv.) (adăugare în porții pe timp de 40 min.) și menținut la -78°C timp de 24 de ore. După stingerea cu NH₄Cl cc. la temperatura camerei, reacția a fost extrasă cu EtOAc și fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate, concentrate, triturate în MeOH și filtrate pentru a se obține 19,7 g (94%) de produs dorit sub formă de cristale de culoare alb mat.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₂₁H₃₄BN₂O₂: 357,2713, găsit 357,2704.

Prepararea 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)ciclooctancarboxilat de metil

La 4,74 g (1,14 echiv.) de diizopropilamină în 90 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 18,8 ml (1,14 echiv.) dintr-o soluție 2,5 M de butilitiu la -78°C și după 0,5 ore la -78°C, s-au adăugat 7,0 g (41,1 mmol) de ciclooctancarboxilat de metil în 40 ml de tetrahidrofuran timp de 1 oră. După 1 oră la -78°C, s-au adăugat 7,2 g (1,14 echiv.) de 1-brom-3-metoxi-propan și amestecul a fost agitat timp de 18 ore. După stingerea reacției cu adăugarea de soluție de NH₄Cl saturată, amestecul a fost extras cu EtOAc și fazele organice au fost uscate pe MgSO₄ și concentrat pentru a se obține 8,0 g (80%) din produsul dorit.

¹H RMN (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

La 9,0 g (37,13 mmol) de produs din Etapa A în 93 ml de dietil eter s-au adăugat 1,76 g (1,25 echiv.) de hidru de litiu aluminu în porții la 0°C. După agitare la temperatura camerei timp de 2 ore, reacția a fost stinsă prin adăugarea de apă cu gheață și EtOAc și s-a adăugat o soluție 10% de NaOH. Amestecul a fost extras cu EtOAc, uscat și concentrat pentru a se obține 7,4 g (93%) din produsul dorit.

¹H RMN (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-iodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil]-1H-pirazol

La 1,39 g (6,5 mmol) de produs din Etapa B și 1,64 g (1,3 echiv.) de 4-iodo-1*H*-pirazol în 33 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 2,22 g (1,3 echiv.) de trifenilfosfină și 1,95 g (1,3 echiv.) de azodicarboxilat de di-*terț*-butil și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 67 de ore. La amestec s-au adăugat 278 mg de 4-iodo-1*H*-pirazol, 444 mg de trifenilfosfină și 390 mg de azodicarboxilat de di-*terț*-butil și s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. După ce adăugarea de reactivi și agitarea la temperatura camerei timp de 24 ore s-a repetat (115 ore de agitare în total), amestecul a fost concentrat și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silicagel) folosind heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 1,24 g (49%) din produsul dorit.

¹H RMN (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-iodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil]-5-metil-1*H*-pirazol

La 1,2 g (3,07 mmol) de produs din Etapa C în 5 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 3,7 ml (1,2 echiv.) dintr-o soluție 1 M de LDA la -78°C. După 0,6 ore la -78°C, s-au adăugat prin picurare 0,5 ml (1,14 echiv.) de iodură de metil la amestec și s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei timp de 20 ore. Reacția a fost stinsă cu o soluție saturată de NH₄Cl și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate au fost uscate, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă pe coloană (silicagel) utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 0,79 g (64%) de produs dorit.

¹H RMN (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)-1*H*-pirazol

La soluția de 0,81 g (2 mmol) de produs din Etapa D în 15 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 0,96 ml (1,2 echiv.) dintr-o soluție 2,5 M de butilitiu prin picurare la -78°C. După 0,5 ore, s-au adăugat 0,5 ml (1,2 echiv.) de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan în timp de 20 de minute și amestecul a fost menținut la -78°C timp de 6 ore și la temperatura camerei timp de 6 ore. După stingerea reacției cu soluție saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate și purificate prin cromatografie rapidă pe coloană (silicagel) utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 0,33 g (34%) de produs dorit.

¹H RMN (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). ¹³C RMN (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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₄₂N₂O₃B: 405,3289, găsit 405,3329.

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

Etapa A: 1-(3-metoxipropil)ciclohexancarboxilat de metil

La 6,84 g (1,09 echiv.) de diizopropilamină în 130 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 27 ml (1,09 echiv.) dintr-o soluție 2,5 M de butilitiu la -78°C și după 0,5 ore la -78°C, s-au adăugat 8,8 g de ciclohexancarboxilat de metil în 50 ml de tetrahidrofuran timp de 1 oră. După 1 oră la -78°C, s-au adăugat 10,7 g (1,13 echiv.) de 1-brom-3-metoxi-propan și amestecul a fost agitat timp de 18 ore. După stingerea reacției cu adăugarea de soluție de NH₄Cl saturată, amestecul a fost extras cu EtOAc și fazele organice au fost uscate pe MgSO₄ și concentrate pentru a se obține 12 g (92%) din produsul dorit.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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

La 12 g (56,41 mmoli) de produs din Etapa A în 140 ml de dietil eter s-au adăugat 2,68 g (1,25 echiv.) de hidrură de litiu aluminii în porții la 0°C. După agitare la temperatura camerei timp de 2 ore, reacția a fost stinsă prin adăugarea de apă cu gheață și EtOAc și s-a adăugat o soluție 10% de NaOH. Amestecul a fost extras cu EtOAc, uscat și concentrat pentru a se obține 9,37 g (89%) din produsul dorit.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,41 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,56-1,27 (m, 14H).

Etapa C: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]pirazol

La 1,21 g (6,5 mmol) de produs din Etapa B și 2,58 g (2,05 echiv.) de 4-iodo-1*H*-pirazol în 33 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 3,5 g (2,05 echiv.) de trifenilfosfină și 3,07 g (2,05 echiv.) de azodicarboxilat de di-*terț*-butil și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. La amestec

s-au adăugat 140 mg de 4-iodo-1*H*-pirazol, 230 mg de trifenilfosfină și 200 mg de azodicarboxilat de di-*tert*-butil și s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. După ce adăugarea de reactivi și agitarea la temperatura camerei timp de 24 de ore a fost repetată de două ori (96 de ore de agitare în total), amestecul a fost concentrat și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silicagel) folosind heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 1,4 g (59,5%) din produsul dorit.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapă D: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-pirazol

La 3,7 g (10,21 mmol) de produs din Etapa C în 15 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 12,3 ml (1,2 echiv.) dintr-o soluție 1 M de LDA în tetrahidrofuran la -78°C. După 0,6 ore la -78°C, s-au adăugat prin picurare 0,73 ml (1,14 echiv.) de iodură de metil la amestec și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de 20 ore. Reacția a fost stinsă cu o soluție saturată de NH₄Cl și extrasă cu EtOAc. Fazele organice combinate au fost uscate, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă pe coloană (silicagel) utilizând heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 2,85 g (74%) de produs dorit.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

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

La soluția de 5,0 g (13,3 mmol) de produs din Etapa D în 71 ml de tetrahidrofuran s-au adăugat 6,38 ml (1,2 echiv.) dintr-o soluție 2,5 M de butilitiu prin picurare la -78°C. După 0,5 ore, s-au adăugat 4,1 ml (1,5 echiv.) de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan timp de 40 de minute și amestecul a fost menținut la -78°C timp de 6 ore și la temperatura camerei timp de 6 ore. După stingerea reacției cu soluție saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate și purificate prin cromatografie rapidă pe coloană (silicagel) folosind heptan și EtOAc drept eluanți pentru a se obține 2,3 g (46%) de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,47 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,54-1,07 (m, 10H), 1,46 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,24 (s, 12H). ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 147,3, 144,4, 104,6, 73,1, 58,2, 55,7, 37,9, 30,6, 25,1, 23,1, 12,0. IR: 2927, 1556, 1257, 1144, 1053. HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₃₈N₂O₃B: 376,2897, găsit 376,3019.

Prepararea 6a: 5-brom-2-(4-metil-3-[[2-(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5*H*,6*H*,7*H* pirolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Etapă A: 2-[(pent-3-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (538 mg, 2,28 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (10 ml) s-a adăugat clorhidrat de pent-3-in-1-amină (300 mg, 2,51 mmol, 1,1 echiv.) și trietilamină (0,7 ml, 5,02 mmol, 2,2 echiv.) și amestecul a fost încălzit până la 150°C timp de 3 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost divizată între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vacuo*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep[™] cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare bej (221 mg, 0,93 mmol, 41%).

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

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,22 (q, 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).

Etapă B: 2-{3-clor-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (140 mg, 0,93 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran s-a adăugat produsul din Etapa A (221 mg, 0,93 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vacuo* și reziduul a fost triturat cu diclormetan, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid alb murdar (148 mg, 0,46 mmol, 49%).

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

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 8,8, 7,7 Hz, 2H), 4,30 (q, 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).

Etapă C: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirolo[2,3-*c*] piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La un flacon pentru microunde uscat la cuptor s-a adăugat produsul din Etapa B (148 mg, 0,46 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (103 mg, 0,68 mmol, 1,5 echiv.), XantPhos (52,7 mg, 0,09 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (297 mg, 0,91 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (20 ml) și vasul a fost evacuat și spălat cu azot, apoi tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (41,7 mg, 0,05 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min.) apoi încălzit până la 150°C timp de 2 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, filtrată prin celită, spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galben (103 mg, 0,23 mmol, 52%).

10 **LC/MS** (C₂₀H₁₈N₆O₂S₂) 439 [M+H]⁺; RT 2,67 (LCMS-V-C)

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

15 **Etapa D:** **2-(4-metil-3-[[2-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o soluție răcită a produsului din Etapa C (103 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (15 ml) și dimetilformamidă (5 ml) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (81,8 μl, 0,47 mmol, 2 echiv.). După 5 min., s-au adăugat 4-dimetilaminopiridină (5,74 mg, 0,05 mmol, 0,2 echiv.) și [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilan (103 μl, 0,59 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb murdar (98 mg, 0,17 mmol, 73%).

25 **LC/MS** (C₂₆H₃₂N₆O₃Si₂) fără ionizare; RT 3,08 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

30 **Etapa E:** **5-brom-2-(4-metil-3-[[2-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]anuno)-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o soluție de produs din Etapa D (98 mg, 0,17 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (15 ml) s-a adăugat *N*-bromosuccinimidă (39,9 mg, 0,22 mmol, 1,3 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb murdar (98 mg, 0,15 mmol, 88%).

LC/MS (C₂₆H₃₁BrN₆O₃Si₂) fără ionizare; RT 3,22 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Prepararea 7: **terț-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]silan**

45 **Etapa A:** **acid 3-brom-5,7-dimetil adamantan-1-carboxilic**

După agitarea de fier (6,7 g, 120 mmol) în brom (30,7 ml, 600 mmol, 5 echiv.) la 0°C timp de 1 oră, s-a adăugat acid 3,5-dimetiladamantan-1-carboxilic (25 g, 1 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile. După adăugarea de EtOAc, amestecul de reacție a fost tratat cu atenție cu o soluție saturată de tiosulfat de sodiu la 0°C și agitat timp de 15 min. După filtrare printr-un strat de celită și clătire cu EtOAc, faza organică a fost separată, spălată cu o soluție saturată de tiosulfat de sodiu și saramură, uscată, concentrată pentru a se obține produsul dorit (34,28 g, 74,6%), care a fost utilizat fără purificare ulterioară.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,33 (br., 1H), 2,21 (s, 2H), 1,96/1,91 (d+d, 4H), 1,50/1,43 (d+d, 4H), 1,21/1,14 (dm+dm, 2H), 0,86 (s, 6H); **¹³C RMN** (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]⁻-calc. pentru C₁₃H₁₈BrO₂: 285,0496; găsit 285,0498.

Etapa B: **3-brom-5,7-dimetil-1-adamantil-metanol**

La produsul din Etapa A (34,3 g, 119 mmol) în THF (77,6 ml) s-a adăugat lent o soluție 1 M de BH₃-THF în THF (358 ml, 3 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 ore. După adăugarea de metanol și agitare timp de 30 min., purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (16,19 g, 49,6%).

¹H RMN (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); **¹³C RMN** (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]-calc. pentru C₁₃H₂₁O: 193,1598 găsit: 193,1589.

Etapa C: 1-[3-brom-5,7-dimetil-1-adamantil]metilpirazol

La produsul din Etapa B (16,19 g, 59,26 mmol) și 1H pirazol (4,841 g, 1,2 echiv.) în toluen (178 ml) s-a adăugat cianometiltributylfosforan (18,64 ml, 1,2 echiv.) într-o porție și amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 2 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (17,88 g, 93%).

¹H RMN (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); **¹³C RMN** (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]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₃BrN₂: 322,1045 găsit: 322,1014.

Etapa D: 5-metil-1-[[3-brom-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol

La soluția de produs din Etapa C (17,88 g, 55,3 mmol) în THF (277 ml) s-a adăugat butilitiu (2,5 M în THF, 66 ml, 3 echiv.) la -78°C, apoi după 1 oră, s-a adăugat iodmetan (17,2 ml, 5 echiv.). După 10 minute, amestecul de reacție a fost stins cu o soluție saturată de NH₄Cl, extras cu EtOAc și straturile organice combinate au fost uscate și concentrate pentru a se obține produsul dorit (18,7 g, 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

¹H RMN (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); **¹³C RMN** (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]⁺ calculat pentru C₁₇H₂₆BrN₂: 337,1279 găsit: 337,1289.

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

Amestecul de produs din Etapa D (18,7 g, 55,3 mmol), etilenglicol (123 ml, 40 echiv.) și DIPEA (48,2 ml, 5 echiv.) a fost agitat la 120°C timp de 6 ore. După ce amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc, straturile organice combinate au fost uscate și concentrate pentru a se obține produsul dorit (18,5 g, 105%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,29 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,34 (s, 2H), 1,27/1,21 (d+d, 4H), 1,13/1,07 (d+d, 4H), 1,04/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₁₉H₃₁N₂O₂: 319,2386 găsit: 319,2387.

Etapa F: terț-butil-difenil-[2-[[3,5-dimetil-7-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]silan

La amestecul de produs din Etapa E (17,6 g, 55,3 mmol) și imidazol (5,65 g, 1,5 echiv.) în DCM (150 ml) s-a adăugat terț-butil-clor-difenil-silan (18,6 g, 1,2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (27,0 g, 87,8%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,72-7,34 (m, 10H), 7,29 (d, 1H), 5,99 (br., 1H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (s, 2H), 1,26/1,18 (d+d, 4H), 1,12/1,06 (d+d, 4H), 1,03/0,96 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 6H); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₉N₂O₂Si: 557,3563 găsit: 557,3564.

Etapa G: terț-butil-difenil-[2-[[3-[(4-iodo-5-metil-pirazol-1-il)metil]-5,7-dimetil-1-adamantil]oxi]etoxi]silan

La soluția de produs din Etapa F (27,0 g, 48,56 mmoli) în DMF (243 ml) s-a adăugat N-iodosuccinimidă (13,6 g, 1,25 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore. După diluarea cu apă, amestecul a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție saturată de tiosulfat de sodiu și saramură, uscate și concentrate pentru a obține produsul dorit (30,1 g, 90%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₈IN₂O₂Si: 683,2530, găsit: 683,2533.

Etapă H: *terț-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]silan*

La produsul din Etapa G (17,5 g, 25,6 mmol) în THF (128 ml) s-a adăugat clor(izopropil)magneziu-LiCl (1,3 M în THF, 24 ml, 1,2 echiv.) la 0°C, s-a agitat timp de 40 min., s-a tratat cu 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (15,7 ml, 3 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. După diluare cu o soluție saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost concentrate și au fost purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (15,2 g, 86,9%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₄₁H₆₀BN₂O₄Si: 683,4415, găsit: 683,4423.

Prepararea 8: *terț-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-silan*

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

La produsul din etapa D din **Prepararea 7** (15,66 g, 46,43 mmol) și AgOTf (597 mg, 0,05 echiv.) în THF (232 ml) s-a adăugat o soluție 2 M de alil-Mg-Cl în THF (46,4 ml, 2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 ore. După stingerea cu o soluție saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost concentrate și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (11,32 g, 81,7%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₂₀H₃₁N₂: 299,2487, găsit: 299,2485.

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

La produsul din Etapa A (10,2 g, 34,17 mmol), în THF (85 ml) s-a adăugat o soluție 1 M de BH₃-THF în THF (85,4 ml, 2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. După tratarea cu o soluție 10 M de NaOH (24 ml, 7 echiv.) și o soluție 33% de peroxid de hidrogen (73 ml, 25 echiv.) la 0°C, reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi, a fost stinsă cu soluție apoasă de HCl, extrasă cu EtOAc și purificată prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (9,75 g, 90%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,28 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,22 (brs, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,12-0,92 (m, 12H), 1,06 (m, 2H), 0,78 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 137,7, 105,0, 62,1, 59,1, 39,7, 30,7, 26,5, 11,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₃₃N₂O: 317,2593, găsit: 317,2590.

Etapă C: *terț-butil-[3-[3,5-dimetil-7-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]propoxi]-difenil-silan*

La produsul din Etapa B (9,75 g, 30,8 mmol) și imidazol (3,1 g, 1,5 echiv.) în DCM (92 ml) s-a adăugat *terț-butil-clor-difenil-silan* (9,45 ml, 1,2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (12,5 g, 73%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (br., 12H), 1,09 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,77 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₅₁N₂O₂Si: 555,3771, găsit: 555,3770.

Etapă D: *terț-butil-[3-[3-[(4-iod-5-metil-pirazol-1-il)metil]-5,7-dimetil-1-adamantil]propoxi]-difenil-silan*

La produsul din Etapa C (12,5 g, 22,54 mmol) în DMF (112 ml) s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (6,34 g, 1,25 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore. După stingerea cu o soluție saturată de tiosulfat de sodiu și extracția cu DCM, fazele organice combinate au fost spălate cu tiosulfat de sodiu saturat și saramură, uscate și evaporate pentru a obține produsul dorit (16,3 g, 105%). **LC/MS** ($C_{36}H_{50}IN_2OSi$) 681 [M+H]⁺.

Etapa E: *terț-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-silan*

La produsul din Etapa D (16,25 g, 23,9 mmol) în THF (119 ml) s-a adăugat clor(izopropil)magneziu-LiCl (1,3 M în THF, 22 ml, 1,2 echiv.) la 0°C, amestecul a fost agitat timp de 40 min., s-a tratat cu 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (14,6 ml, 3 echiv.) și s-a agitat timp de 10 min. După diluare cu o soluție saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost concentrate și au fost purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (11,4 g, 70%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (qn, 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); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 146,9, 144,2, 135,5, 133,8, 130,3, 128,3, 104,6, 83,0, 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₆₂BN₂O₃Si: 681,4623, găsit: 681,4631.

Prepararea 9: *terț-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-silan*

Etapa A: *(3-brom-1-adamantil)metanol*

La acid 3-bromoadamantan-1-carboxilic (10,0 g, 38,6 mmol) în THF (25 ml) s-a adăugat lent o soluție 1 M de BH₃-THF în THF (115 ml, 3 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 48 de ore. După adăugarea de metanol și agitarea timp de 30 min, purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (8,37 g, 88%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 70,9, 69,3, 51,3, 49,0, 40,6, 37,3, 35,1, 32,3.

Etapa B: *1-[(3-brom-1-adamantil)metil]pirazol*

La produsul din Etapa A (8,37 g, 34,1 mmol), 1*H*-pirazol (2,79 g, 1,2 echiv.) în toluen (100 ml) s-a adăugat (cianometilen)tributilfosforan (10,7 ml, 1,2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 2 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (8,50 g, 84%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₀BrN₂: 295,0810, găsit: 295,0804.

Etapa C: *1-[(3-brom-1-adamantil)metil]-5-metil-pirazol*

La produsul din Etapa B (1,70 g, 5,76 mmol) în THF (30 ml) s-a adăugat butilitiu (2,5 M în THF, 12 ml, 5 echiv.) la -78°C. După 1 oră, la amestec s-a adăugat iodmetan (7,2 ml, 5 echiv.). După 10 minute, amestecul de reacție a fost stins cu o soluție saturată de NH₄Cl, extras cu EtOAc și straturile organice combinate au fost uscate și concentrate pentru a se obține produsul dorit (2,0 g, 112%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₂BrN₂: 309,0966, găsit: 309,0962.

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

Amestecul de produs din Etapa C (2,00 g, 6,47 mmol), etilenglicol (14,4 ml, 40 echiv.) și DIPEA (5,6 ml, 5 echiv.) a fost agitat la 120°C timp de 6 ore. După diluare cu apă și extragere cu EtOAc, fazele organice combinate au fost purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (1,62 g, 86,6%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (brs, 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₂₇N₂O₂: 291,2073, găsit: 291,2069.

Etapa E: *terț-butil-[2-[[3-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]-difenil-silan*

La produsul din Etapa D (6,52 g, 22,5 mmol) și imidazol (2,29 g, 1,5 echiv.) în DCM (67 ml) s-au adăugat *terț*-butil-clor-difenil-silan (6,9 ml, 1,2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (11,0 g, 92,7%). LC/MS (C₃₃H₄₅N₂O₂Si) 529 [M+H]⁺.

Etapa F: *terț-butil-[2-[[3-[(4-iodo-5-metil-pirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]-difenil-silan*

La produsul din Etapa E (11,0 g, 20,8 mmol) în DMF (105 ml) s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (5,85 g, 1,25 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore. După ce amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu DCM, fazele organice combinate au fost spălate cu tiosulfat de sodiu saturat și saramură, uscate și evaporate pentru a obține produsul dorit (11,0 g, 81%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 142,4, 140,9, 64,4, 61,4, 60,4, 60,3, 30,0, 27,1, 12,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₄₄IN₂O₂Si: 655,2217, găsit: 655,2217.

Etapa G: *terț-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-silan*

La produsul din Etapa F (11,0 g, 16,8 mmol) în THF (84 ml) s-a adăugat clor(izopropil)magneziu-LiCl (1,3 M în THF, 17 ml, 1,2 echiv.) la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat timp de 40 min., s-a tratat cu 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10,3 ml, 3 echiv.) și s-a agitat timp de 10 min. După diluare cu o soluție saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost concentrate și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și MTBE ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (9,0 g, 82%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (br, 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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, 40,9, 44,6, 40,7, 39,6, 38,7, 35,6, 30,0, 27,1, 25,2, 19,3, 12,1; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₆BN₂O₄Si: 655,4102, găsit: 655,4108.

Prepararea 10: 3-brom-6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridin-2-carboxilat de metil

Etapa A: 6-[bis(terț-butoxicarbonil)amino]-3-bromo-piridin-2-carboxilat de metil

La 6-amino-3-bromo-piridin-2-carboxilat de metil (25,0 g, 108,2 mmol) și DMAP (1,3 g, 0,1 echiv.) în DCM (541 ml) s-a adăugat Boc₂O (59,0 g, 2,5 echiv.) la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2,5 ore. După adăugarea unei soluții saturate de NaHCO₃ și extracția cu DCM, fazele organice combinate au fost uscate și concentrate pentru a obține produsul dorit (45,0 g, 72,3%).

LC/MS (C₁₇H₂₃BrN₂O₆Na) 453 [M+Na]⁺.

Etapa B: 3-brom-6-(terț-butoxicarbonilamino)piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa A (42,7 g, 74,34 mmol) în DCM (370 ml) s-a adăugat TFA (17,1 ml, 3 echiv.) la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 ore. După spălare cu o soluție saturată de NaHCO₃ și saramură, fazele organice combinate au fost uscate, concentrate și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (28,3 g, 115,2%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 165,6, 153,1, 151,8/148,3, 143,5, 116,3, 109,2, 53,2, 28,4. LC/MS (C₁₂H₁₅BrN₂O₄Na) 353 [M+Na]⁺.

Etapa C: 3-brom-6-[terț-butoxicarbonil-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propil] amino]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa B (10,0 g, 30,1967 mmol) în acetonă (150 ml), s-au adăugat Cs₂CO₃ (29,5 g, 3 echiv.) și 3,6-diclor-4-(3-iodopropil)-5-metil-piridazină (9,9 g, 1 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 ore. După diluare cu apă și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate și concentrate pentru a se obține produsul dorit (17,5 g, 108%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+Na]⁺ calculat pentru C₂₀H₂₃BrCl₂N₄NaO₄: 555,0177, găsit: 555,0172.

Etapa D: 3-brom-6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridin-2-carboxilat de metil

Produsul din Etapa C (17,5 g, 32,7 mmol) în 1,1,1,3,3,3-hexafluoroizopropanol (330 ml) a fost agitat la 110°C timp de 18 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (9,9 g, 70%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 166,5, 141,5, 112,6, 52,9, 40,9, 28,0, 27,0, 16,4.

Prepararea 11: 3-brom-6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Etapa A: acid 3-brom-6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridin-2-carboxilic

Amestecul produsului din **Prepararea 10** (35,39 g, 81,52 mmol) și LiOH x H₂O (13,68 g, 4 echiv.) în 1,4-dioxan (408 ml) și apă (82 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După stingerea cu o soluție 1 M de HCl și extracția cu EtOAc, fazele organice combinate au fost uscate, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind DCM și MeOH ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (27,74 g, 81%).

LC/MS (C₁₄H₁₄BrCl₂N₄O₂) 421 [M+H]⁺.

Etapa B: 3-brom-6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

La produsul din Etapa A (27,7 g, 65,9 mmol), (4-metoxifenil)metanol (16,4 ml, 2 echiv.) și PPh₃ (34,6 g, 2 echiv.) în toluen (660 ml) și THF (20 ml) s-a adăugat prin picurare azodicarboxilat de diizopropil (26 ml, 2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (23,65 g, 66,4%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,73 (m, 2H); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂BrCl₂N₄O₃: 539,0252, găsit: 539,0246.

Prepararea 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-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

Etapa A: 6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]-3-[5-metil-1-[[3-[2-[tert-butil(difenil)silil]oxietoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

Amestecul dintre produsul din **Prepararea 10** (15,0 g, 34,55 mmol), produsul din **Prepararea 7** (30,7 g, 1,3 echiv.), Cs₂CO₃ (33,8 g, 3,0 echiv.) și Pd(AtaPhos)₂Cl₂ (1,53 g, 0,1 echiv.) în 1,4-dioxan (207 ml) și H₂O (34,5 ml) a fost agitat la 80°C timp de 1,5 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc drept eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (18,5 g, 58%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₅₀H₆₃Cl₂N₆O₄Si: 909,4057, găsit: 909,4053.

Etapa B: 6-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-3-[5-metil-1-[[2-[tert-butil(difenil)silil]oxietoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

Amestecul de produs din Etapa A (18,5 g, 20,3 mmol), Cs₂CO₃ (13,2 g, 2 echiv.), DIPEA (7,1 ml, 2 echiv.) și Pd(Ataphos)₂Cl₂ (900 mg, 0,1 echiv.) în 1,4-dioxan (102 ml) a fost agitat la 110°C timp de 18 ore. După filtrare și concentrare, reziduul a fost preluat cu DCM, spălat cu apă și purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și EtOAc ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (12,6 g, 71%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (br., 2H), 1,38 (s, 2H), 1,32-0,96 (br., 10H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₅₀H₆₂ClN₆O₄Si: 873,4290, găsit: 873,4291.

Etapa C: 6-[3-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-3-[1-[[3-(2-hidroxi-etoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa B (8,46 g, 9,68 mmol) în THF (95 ml) s-a adăugat o soluție 1 M de TBAF în THF (10,6 ml, 1,1 echiv.) la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore. După stingerea cu o soluție saturată de NH₄Cl și extracție cu EtOAc, fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și MeOH ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (5,38 g, 88%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₄₄ClN₆O₄: 635,3113, găsit: 635,3112.

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-hidroxi-etoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

Folosind Procedura Generală Buchwald I la 130°C timp de 1 oră, plecând de la 3,7 g de produs din Etapa C (5,78 mmol) și 1,74 g de 1,3-benzotiazol-2-amină (2 echiv.), au fost obținute 3,1 g din produsul dorit (72% Randament).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,82 (br., 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (br., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,46 (br., 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (br., 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₄₉N₈O₄S: 749,3597, găsit: 749,3595.

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-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa D (3,85 g, 5,14 mmol) și trietilamină (2,15 ml, 3 echiv.) în DCM (50 ml) s-a adăugat 4-metilbenzensulfonat de p-tolilsulfonil (2,51 g, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (3,2 g, 69%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,81 (br., 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (br., 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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, 30,6, 45,4, 30,6, 24,3, 21,7, 21,6, 12,6, 10,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₈H₅₅N₈O₆S₂: 903,3686, găsit: 903,3685.

Prepararea 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]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Etapa A: 3-[1-[[3-[3-(tert-butil(difenil)silil)oxipropil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Amestecul dintre produsul din Prepararea 11 (3,67 g, 6,79 mmol), produsul din Prepararea 8 (5,09 g, 1,1 echiv.), Pd(AtaPhos)₂Cl₂ (301 mg, 0,1 echiv.) și Cs₂CO₃ (6,64 g, 3 echiv.) în 1,4-dioxan (41 ml) și H₂O (6,8 ml) a fost agitat la 80°C timp de 18 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (4,43 g, 64%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺ calculat pentru C₅₈H₇₁Cl₂N₆O₄Si: 1013,4683, găsit: 1013,4683;

Etapă B: 3-[1-[[3-[3-*terț*-butil(difenil)silil]oxipropil]-5,7-dimetil-1-adamantil] metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Amestecul de produs din Etapa A (4,43 g, 4,37 mmol), Cs₂CO₃ (2,84 g, 2 echiv.), DIPEA (1,5 ml, 2 echiv.) și Pd(Ataphos)₂Cl₂ (193 mg, 0,1 echiv.) în 1,4-dioxan (22 ml) a fost agitat la 110°C timp de 18 ore. După stingerea cu apă și extragerea cu EtOAc, fazele organice combinate au fost uscate, concentrate și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și EtOAc ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (2,83 g, 66%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (qn, 2H), 1,43 (qn, 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₅₈H₇₀ClN₆O₄Si: 977,4916, găsit: 977,4915.

Etapă C: 6-(3-clor-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]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

La produsul din Etapa B (2,83 g, 2,89 mmol) în THF (95 ml) s-a adăugat o soluție 1 M de TBAF în THF (3,2 ml, 1,1 echiv.) la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore. După stingerea cu o soluție saturată de NH₄Cl și extrase cu EtOAc, fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate, concentrate și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și MeOH ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (2,21 g, 103%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (q, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (qn, 2H), 1,34 (qn, 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂ClN₆O₄: 739,3739, găsit: 739,3739.

Etapă 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]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Amestecul de produs din Etapa C (1,71 g, 2,31 mmol), 1,3-benzotiazol-2-amină (695 mg, 2 echiv.), Pd₂dba₃ (212 mg, 0,1 echiv.), XantPhos (268 mg, 0,2 echiv.) și DIPEA (1,2 ml, 3 echiv.) în ciclohexanol (14 ml) a fost agitat la 130°C timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan, DCM și MeCN ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (1,25 g, 63%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,08/10,87 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,39 (s, 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 (q, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (qn, 2H), 1,34 (qn, 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 140,0, 137,6, 130,2, 126,4, 122,4, 122,0, 119,0, 114,3, 66,7, 62,1, 59,6, 55,6, 50,6, 45,6, 39,7, 30,6, 26,5, 24,3, 21,7, 12,6, 11,0; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₉H₅₇N₈O₄S: 853,4223, găsit: 853,4229.

Etapă 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*-tolilsulfoniloxi)propil]-1-adamantil] metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

La produsul din Etapa D (1,25 g, 1,47 mmol) și trietilamină (0,61 ml, 3 echiv.) în DCM (15 ml) s-au adăugat 4-metilbenzensulfonat de *p*-tolilsulfonil (717 mg, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost

agitat timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea de 800 mg (54%) din produsul dorit.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,88 (brs, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (brs, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (s, 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]⁺ calculat pentru C₅₆H₆₃N₈O₆S₂: 1007,4312, găsit: 1007,4318.

Prepararea 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-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Etapă A: 3-[1-[[3-[2-[terț-butil(difenil)silil]oxietoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Amestecul dintre produsul din **Prepararea 11** (3,67 g, 6,79 mmol), produsul din **Prepararea 9** (4,89 g, 1,1 echiv.), Pd(AtaPhos)₂Cl₂ (301 mg, 0,1 echiv.) și Cs₂CO₃ (6,64 g, 3 echiv.) în 1,4-dioxan (41 ml) și H₂O (6,8 ml) a fost agitat la 80°C timp de 12 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (3,0 g, 45%).

¹H RMN (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]⁺ calculat pentru C₅₅H₆₅C₁₂N₆O₅Si: 987,4163, găsit: 987,4158.

Etapă B: 3-[1-[[3-[2-[terț-butil(difenil)silil]oxietoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Amestecul de produs din Etapa A (3,00 g, 3,00 mmol), Cs₂CO₃ (1,95 g, 2 echiv.), DIPEA (1,0 ml, 2 echiv.) și Pd(Ataphos)₂Cl₂ (212 mg, 0,1 echiv.) în 1,4-dioxan (15 ml) a fost agitat la 110°C timp de 18 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și MeOH ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (1,74 g, 60%).

¹H RMN (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]⁺ calculat pentru C₅₅H₆₄ClN₆O₅Si: 951,4396 găsit: 951,4397.

Etapă C: 6-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-3-[1-[[3-(2-hidroxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

La produsul din Etapa B (1,73 g, 1,82 mmol) în THF (20 ml) s-a adăugat o soluție 1 M de TBAF în THF (2,0 ml, 1,1 echiv.) la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și MeOH ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (1,06 g, 82%).

¹H RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₉H₄₆ClN₆O₅: 713,3218, găsit: 713,3217.

Etapă 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-hidroxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

Amestecul de produs din Etapa C (1,00 g, 1,40 mmol), 1,3-benzotiazol-2-amină (421 mg, 2 echiv.), Pd₂dba₃ (128 mg, 0,1 echiv.), XantPhos (162 mg, 0,2 echiv.) și DIPEA (0,72 ml, 3 echiv.) în ciclohexanol (10 ml) a fost agitat la 130°C timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan, apoi DCM și MeOH ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (600 mg, 53%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,18/10,84 (brs/brs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,83 (br, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (br, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 (brt, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,17 (brt, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,47 (brt, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (brq, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (qn, 2H), 1,62/1,53 (d+d, 4H), 1,53 (s, 2H), 1,49/1,44 (d+d, 2H), 1,44 (s, 4H); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₄₆H₅₁N₈O₅S: 827,3703, găsit: 827,3709.

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-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil] metil]pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de (4-metoxifenil)metil

La produsul din Etapa D (600 mg, 0,726 mmol) și N,N-dietiletanamină (0,31 ml, 3 echiv.) în diclorometan (7 ml) s-a adăugat 4-metilbenzensulfonat de p-tolilsulfonil (357 mg, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 ore. Purificarea prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind DCM și MeOH ca eluanți) a dus la obținerea de 354 mg (50%) de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,22/10,85 (brs/brs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (br, 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 (qn, 2H), 1,55-1,36 (m, 12H); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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, 12,6, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₅₃H₅₇N₈O₇S₂: 981,3792, găsit: 981,3795.

Prepararea 15: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluor-4-iodofenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de etil

Etapa A: acid 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluor-4-iodofenoxi)propil]tiazol-4-carboxilic

Amestecul dintre produsul din **Prepararea 3a** (35,39 g, 81,52 mmol) și LiOH x H₂O (4 echiv.) în 1,4-dioxan (408 ml) și apă (82 ml) s-a agitat la 60°C timp de 1 oră. După stingerea cu o soluție 1 M de HCl și extracția cu EtOAc, fazele organice combinate au fost uscate, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind DCM și MeOH ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (27,7 g, 81%).

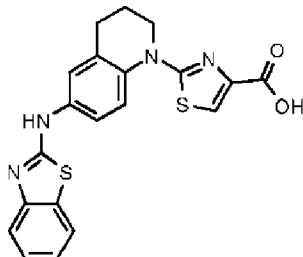
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,56 (dd, 1H), 7,43 (brd., 1H), 6,96 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 166,4, 154,8, 152,1, 151,8, 151,1, 147,1, 143,9, 135,7, 134,0, 133,8, 129,0, 124,3, 124,3, 117,6, 82,3, 68,8, 46,3, 31,0, 24,0, 22,5, 19,8, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClF₂N₄O₅S: 588,9973, găsit: 588,9969.

Etapa B: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluor-4-iodofenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de etil

La amestecul de produs din Etapa A (27,7 g, 65,9 mmol), etanol (2 echiv.) și PPh₃ (2 echiv.) în toluen (660 ml) și THF (20 ml) s-a adăugat prin picurare azodicarboxilat de diizopropil (2 echiv.) și reacția a fost agitată la 50°C timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (23,65 g, 66,4%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,59 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,25 (q, 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₄ClF₂N₄O₅S: 617,0286, găsit: 617,0282.

Exemplul 1: acid 2-16-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-1-il-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-(6-brom-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de izotiocianat de benzoil (380 μ l, 2,83 mmol, 1,2 echiv.) în acetonă (10 ml) s-a adăugat 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrochinolină (500 mg, 2,36 mmol, 1 echiv.) și amestecul s-a încălzit la reflux timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat pe apă cu gheață și precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă și uscat pentru a se obține un solid galben pal. Solidul a fost adăugat la hidroxid de sodiu apos 1 N (10 ml) și suspensia a fost încălzită până la 80°C timp de 30 de minute, răcită până la temperatura ambiantă și turnată pe acid clorhidric apos 1N rece. pH-ul a fost ajustat la pH 8 cu carbonat de sodiu apos saturat și solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu apă pentru a se obține un solid galben. O suspensie de solid și brompiruvat de etil (296 μ l, 2,36 mmoli, 1 echiv.) în etanol (10 ml) a fost încălzită la reflux timp de 2 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă, apoi divizat între acetat de etil și apă. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml) și extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (232 mg, 0,63 mmol, 27%).

LC/MS ($C_{15}H_{15}BrN_2O_2S$) 367 [M+H]⁺; RT 1,42 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 4,27 (q, 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-tetrahidrochinolin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La un flacon pentru microunde uscat la cuptor s-a adăugat produsul din Etapa A (93,8 mg, 0,26 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (46,0 mg, 0,31 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de cesiu (166 mg, 0,51 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (4 ml), iar amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de a adăuga BrettPhos (13,7 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (23,4 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și încălzire până la 120°C timp de 2 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 20% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (85,1 mg, 0,19 mmol, 76%).

LC/MS ($C_{22}H_{20}N_4O_2S_2$) 437 [M+H]⁺; RT 1,40 (LCMS-V-B1)

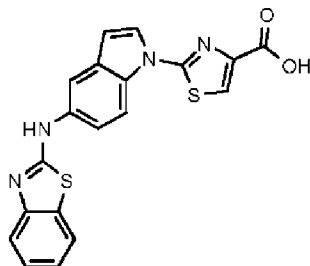
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 4,28 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,09 Hz, 2H).

Etapa C: acid 2-{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (85,1 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (2 ml) și metanol (1 ml), s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1N (0,39 ml, 0,39 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit până la 50°C timp de 3 ore. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 6% metanol în diclormetan a dus la obținerea materialului care a fost purificat în continuare prin HPLC preparativă (HPLC-V-A2) pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid de culoare crem (1,2 mg, 1,5%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru $C_{20}H_{17}N_4O_2S_2$: 409,0793, găsit 409,0830

Exemplul 2: acid 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-(5-brom-1H-indol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție răcită de 5-bromoindol (150 mg, 0,77 mmoli, 1 echiv.) în dimetilformamidă (2 ml) s-a adăugat în porții hidrură de sodiu (dispersie 60%; 36,7 mg, 1,53 mmoli, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 de minute, înainte de adăugarea de 2-clor-4-tiazolcarboxilat de metil (272 mg, 1,53 mmol, 2 echiv.), apoi a fost lăsat să se încălzească până la temperatura ambiantă și agitat peste

noapte. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 30 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 20% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galben (72,8 mg, 0,22 mmol, 28%).

Etapă B: 2-[5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La un flacon pentru microunde uscat la cuptor s-a adăugat produsul din Etapa A (72,8 mg, 0,22 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (38,9 mg, 0,26 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de cesiu (141 mg, 0,43 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (2 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de a adăuga BrettPhos (11,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (19,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.), apoi încălzit până la 120°C timp de 2 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui solid de culoare galben pal (10,5 mg, 0,03 mmol, 12%).

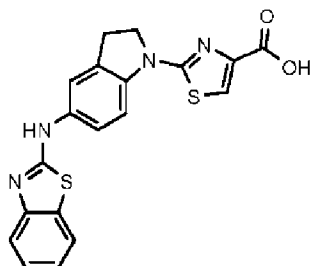
LC/MS (C₂₀H₁₄N₄O₂S₂) 407 [M+H]⁺; RT 1,35 (LCMS-V-B1)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Etapă C: Acid 2-[5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (10,5 mg, 0 mol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (2 ml) și metanol (1 ml) s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1N (0,05 ml, 0,05 mmol, 2 echiv.) și amestecul s-a încălzit până la 50°C timp de 2 ore. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-A2) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare crem (3,5 mg, 0,01 mmol, 35%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₁₃N₄O₂S₂: 393,0480, găsit 393,0503

Exemplul 3: Acid 2-[5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapă A: 2-(5-brom-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de izotiocianat de benzoil (0,33 ml, 2,42 mmol, 1,2 echiv.) în acetonă (10 ml) s-a adăugat 5-bromoindolină (400 mg, 2,02 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost turnată pe apă cu gheață și precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă și uscat pentru a se obține un solid de culoare galben pal. Solidul a fost adăugat la hidroxid de sodiu apos 1N (10 ml) și suspensia a fost încălzită până la 80°C timp de 30 de minute, lăsată să se răcească până la temperatura ambiantă și turnată pe acid clorhidric apos 1N rece. pH-ul a fost ajustat la pH 8 cu carbonat de sodiu apos saturat, iar solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu apă pentru a se obține un solid galben. O

suspensie de solid și brompiruvat de etil (253 μ l, 2,02 mmoli, 1 echiv.) în etanol (10 ml) a fost încălzită la reflux timp de 2 ore, apoi a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*.
 5 Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (377 mg, 1,07 mmol, 53%).

LC/MS ($C_{14}H_{13}BrN_2O_2S$) 353 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

Etapă B: 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)anuno]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La un flacon pentru microunde uscat la cuptor s-a adăugat produsul din Etapa A (100 mg, 0,28 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (51,0 mg, 0,34 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de cesiu (129 mg, 0,4 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (2 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de a adăuga BrettPhos (10,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (18,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.), apoi încălzire la 120°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml) și extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*.
 20 Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient 0 - 40% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă de culoare maro (29,8 mg, 0,07 mmol, 36%).

LC/MS ($C_{21}H_{18}N_4O_2S_2$) 423 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

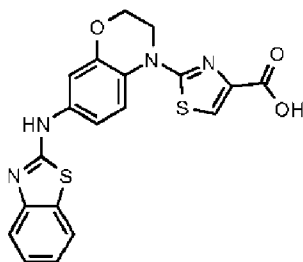
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,00 (td, $J = 1,24, 7,55$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 7,12$ Hz, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H).

Etapă C: Acid 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (29,8 mg, 0,07 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (2 ml) și metanol (1 ml), s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1N (0,14 ml, 0,14 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 1 oră. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 15% metanol în diclorometan a dus la obținerea de material care a fost purificat în continuare prin HPLC preparativă (HPLC-V-A2) pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid de culoare crem (3,7 mg, 0,01 mmol, 13%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{19}H_{15}N_4O_2S_2$: 395,0636, găsit 395,0659.

40 **Exemplul 4:** Acid 2-{7-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapă A: 2-(7-brom-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

45 La o soluție de izotiocianat de benzoil (301 μ l, 2,24 mmoli, 1,2 echiv.) în acetonă (10 ml) s-a adăugat 7-brom-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazină (400 mg, 1,87 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost turnată pe apă cu gheață și precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă și uscat pentru a se obține un solid de culoare galben pal. Solidul a fost adăugat la hidroxid de sodiu 1N (10 ml) și suspensia a fost încălzită la 80°C timp de 30 min., răcită până la temperatura
 50 ambiantă și turnată pe acid clorhidric apos 1N rece. pH-ul a fost ajustat la pH 8 cu carbonat de sodiu apos saturat, solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu apă pentru a se obține un solid galben. O suspensie de solid și brompiruvat de etil (235 μ l, 1,87 mmoli, 1 echiv.) în etanol (10 ml) a fost încălzită la

reflux timp de 2 ore, apoi a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient 0 - 20% de acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galben (264 mg, 0,71 mmol, 38%).

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

¹H RMN (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).

Etapa B: 2-{7-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La un flacon pentru microunde uscat la cuptor s-a adăugat produsul din Etapa A (173 mg, 0,47 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (105 mg, 0,7 mmol, 1,5 echiv.), *terț*-butoxid de potasiu (105 mg, 0,94 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (5 ml), iar amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de a adăuga BrettPhos (37,7 mg, 0,07 mmol, 0,15 echiv.) și tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (42,9 mg, 0,05 mmol, 0,1 echiv.), apoi a fost încălzit la 140°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) cu eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galben pal (91,4 mg, 0,21 mmol, 45%) care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

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

Etapa C: Acid 2-{7-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

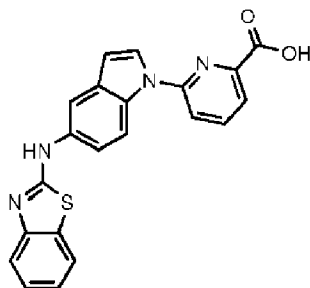
La o soluție de produs din Etapa B (91,4 mg, 0,21 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (3 ml) și metanol (1 ml), s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1 N (0,42 ml, 0,42 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Reacția a fost divizată între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-A1) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare crem (1,5 mg, 2%).

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

¹H RMN (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]⁺ calculat pentru C₁₉H₁₅N₄O₃S₂: 411,0586, găsit 411,0610.

Exemplul 5: Acid 6-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}piridin-2-carboxilic



Etapa A: Acid 6-(5-iodo-1H-indol-1-il)piridin-2-carboxilic

La o soluție agitată de 5-iodoindol (170 mg, 0,7 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml)/dimetilformamidă (1 ml) s-a adăugat hidrură de sodiu (60% dispersie; 20,1 mg, 0,84 mmol, 1,2 echiv.) în porții timp de 20 de minute, apoi amestecul a fost agitat timp de 30 de minute înainte de adăugarea de 6-cloropicolinat de etil (143 mg, 0,77 mmol, 1,1 echiv.) și a fost agitat la 70°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 30 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g

RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galbenă (38,3 mg, 0,11 mmol, 15%).

LC/MS ($C_{14}H_9N_2O_2$) 365 [M+H]⁺; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

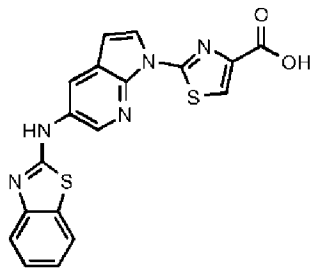
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,47 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 3,6, 0,7 Hz, 1H).

Etapă B: Acid 6-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}piridin-2-carboxilic

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa A (38,3 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (19 mg, 0,13 mmol, 1,2 echiv.), *tert*-butoxid de sodiu (20,2 mg, 0,21 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (2 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de a adăuga BrettPhos (5,65 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.) și tris(dibenzilidenacetonă) dipaladiu(0) (9,63 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.), apoi este încălzit la 140°C timp de 4 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mlml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-A2) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (0,8 mg, 2%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru $C_{21}H_{15}N_4O_2S$: 387,0916, găsit 387,0943

Exemplul 6: Acid 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapă A: 2-{5-brom-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 5-bromo-1H-pirololo[2,3-b]piridină (250 mg, 1,27 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 mlml) și dimetilformamidă (2 mlml) s-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60%; 36,5 mg, 1,52 mmol, 1,2 echiv.) în porțiuni, timp de 20 de minute și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min înainte de adăugarea de 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (449 mg, 1,9 mmol, 1,5 echiv.). Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 2 ore, apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid crem (300 mg, 0,85 mmol, 67%).

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

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapă B: 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa A (200 mg, 0,57 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (128 mg, 0,85 mmol, 1,5 echiv.), carbonat de cesiu (370 mg, 1,14 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (3 mlml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de adăugarea de tris(dibenzilidenacetonă) dipaladiu(0) (52 mg, 0,06 mmol, 0,1 echiv.) și Xantphos (64,8 mg, 0,12 mmol, 0,2 echiv.) apoi a fost încălzit la 120°C timp de 6 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 mlml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptanul a dus la obținerea produsului brut dorit sub formă de gumă galbenă care a fost utilizată direct în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

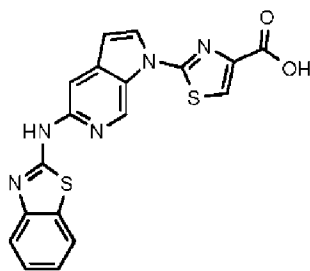
LC/MS ($C_{20}H_{15}N_5O_2S_2$) 422 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

Etapă C: Acid 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (61,2 mg, 0,15 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (3 ml) și metanol (1 ml), s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1N (0,29 ml, 0,29 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată *in vid* iar reziduul a fost suspendat în apă și acidulat la pH 6 cu acid clorhidric apos 1N. Amestecul a fost împărțit între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 5,5 g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (2,5 mg, 0,01 mmol, 4%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₂N₅O₂S₂: 394,0432, găsit 394,0459

Exemplul 7: Acid 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirololo[2,3-c]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-{5-clor-1H-pirololo[2,3-c]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 5-cloro-1H-pirololo[2,3-c]piridină (300 mg, 1,97 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) și dimetilformamidă (2 ml) s-a adăugat hidruură de sodiu (dispersie 60%; 56,6 mg, 2,36 mmol, 1,2 echiv.) în porțiuni timp de 20 de minute și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min, înainte de adăugarea de 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (696 mg, 2,95 mmol, 1,5 echiv.) și încălzit la reflux timp de 2 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscare sub vid pentru a se obține produsul dorit sub forma unui solid maro pal (518 mg, 1,68 mmol, 86%).

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

¹H RMN (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 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirololo[2,3-c]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa A (300 mg, 0,97 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (220 mg, 1,46 mmol, 1,5 echiv.), carbonat de cesiu (635 mg, 1,95 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (7 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de adăugarea de tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0) (89,3 mg, 0,1 mmol, 0,1 echiv.) și Xantphos (113 mg, 0,19 mmol, 0,2 echiv.) apoi este încălzit la 130°C timp de 8 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (17,3 mg, 0,04 mmol, 4%).

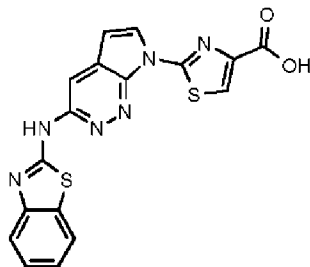
LC/MS (C₂₀H₁₅N₅O₂S₂) 422 [M+H]⁺; RT 1,34 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (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 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Acid 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirololo[2,3-c]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (17,3 mg, 0,04 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (3 ml) și metanol (1 ml), s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1N (0,08 ml, 0,08 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată *in vid* iar reziduul a fost suspendat în apă și acidulat la pH 7 cu acid clorhidric apos 1N. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu metanol, apoi dietil eter și uscate sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid crem (9,1 mg, 0,02 mmol, 56%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₂N₅O₂S₂: 394,0432, găsit 394,0452

Exemplul 8: Acid 2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic**Etapa A: 2-{3-clor-7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o soluție de 3-cloro-7H-pirol[2,3-c]piridazină (285 mg, 1,86 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) și dimetilformamidă (2 ml) s-a adăugat hidru de sodiu (dispersie 60%; 53,4 mg, 2,23 mmol, 1,2 echiv.) în porțiuni timp de 20 de minute, apoi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min, înainte de adăugarea de 2-clorotiazol-4-carboxilat de etil (533 mg, 2,78 mmol, 1,5 echiv.) și este încălzit la reflux timp de 2 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 40 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui solid de culoarea piersicii (388 mg, 1,26 mmol, 68%).

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

¹H RMN (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 (q, J) = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa A (388 mg, 1,26 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (283 mg, 1,89 mmol, 1,5 echiv.), carbonat de cesiu (819 mg, 2,51 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (10 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) înainte de adăugarea de tris(dibenziliden acetona)dipaladiu(0) (115 mg, 0,13 mmol, 0,1 echiv.) și Xantphos (145 mg, 0,25 mmol, 0,2 echiv.), apoi a fost încălzit la 130°C timp de 6 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid maro (112 mg, 0,27 mmol, 21%).

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

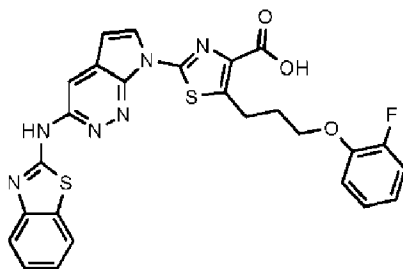
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,58 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (112 mg, 0,27 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (5 ml) și metanol (1,5 ml) s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1N (0,53 ml, 0,53 mmol, 2 echiv.) și amestecul s-a încălzit la 50°C timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, reziduul a fost suspendat în apă, iar solidele au fost colectate prin filtrare. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 5,5 g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben pal (4,9 mg, 0,01 mmol, 5%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₁₁N₆O₂S₂: 395,0385, găsit 395,0406

Exemplul 9: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-5-[3-(2-fluorfenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic

**Etapa A: 5-brom-2-acetamido-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o soluție de 2-amino-5-bromotiazol-4-carboxilat de etil (4 g, 15,9 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (70 ml) s-a adăugat anhidridă acetică (1,65 ml, 17,5 mmol, 1,1 echiv.) și 4-dimetilaminopiridină (2,24 g, 18,3 mmol, 1,15 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, apoi a fost spălată cu apă urmată de saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Solidul rezultat a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid alb murdar (4,15 g, 14,15 mmol, 89%).

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

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

Etapa B: 2-acetamido-5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

S-a adăugat tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (813 mg, 0,7 mmol, 0,05 echiv.) la o soluție de produs din Etapa A (4,13 g, 14,1 mmol, 1 echiv.), alcool propargilic (1,64 ml, 28,2 mmol, 2 echiv.), trietilamină (5,87 ml, 42,2 mmol, 3 echiv.) și iodură de cupru (I) (0,27 g, 1,41 mmol, 0,1 echiv.) în dimetilformamidă (60 ml) sub atmosferă de azot și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 3 ore. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSepTM cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (3 g, 11,2 mmol, 79%).

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

^1H RMN (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 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: 2-acetamido-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

S-au adăugat acetat de etil (30 ml) și metanol (30 ml) într-un balon care conține produsul din Etapa B (3 g, 11,2 mmol, 1 echiv.) și oxid de platină (IV) hidrat (508 mg, 2,23 mmol, 0,2 echiv.) sub atmosferă de azot. Vasul a fost evacuat și umplut înapoi cu azot (x3), apoi evacuat și plasat sub o atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă timp de 24 de ore. Reacția a fost filtrată prin celiță (10 g), eluată cu metanol și solventul a fost îndepărtat *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSepTM cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid maro (1,89 g, 6,94 mmol, 62%).

LC/MS ($C_{11}H_{16}N_2O_4S$) 273 $[M+H]^+$; RT 0,61 (LCMS-V-B1)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 4,54 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (q, 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).

Etapa D: 2-amino-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa C (500 mg, 1,84 mmol, 1 echiv.) în etanol (15 ml) s-a adăugat acid clorhidric (4M în 1,4-dioxan; 4,59 ml, 4 M, 18,4 mmol, 10 echiv.) iar amestecul a fost încălzit la 60°C peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și apoi a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (422 mg, 1,83 mmol, 100%).

LC/MS ($C_9H_{14}N_2O_3S$) 231 $[M+H]^+$; RT 0,50 (LCMS-V-B1)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (br s, 2H), 4,26 (q, 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).

Etapa E: 2-brom-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

terț-Butil nitrat (0,26 ml, 2,2 mmoli, 1,2 echiv.) a fost adăugat prin picurare la o soluție agitată de bromură de cupru (II) (491 mg, 2,2 mmoli, 1,2 echiv.) în acetonitril (6 ml) și amestecul a fost încălzit la 60°C apoi s-a adăugat încet o suspensie de produs din Etapa D (422 mg, 1,83 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (8 ml). Amestecul a fost menținut la 60°C timp de 2 ore, apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost stins prin adăugarea de hidroxid de sodiu apos 2N, apoi extras cu acetat de etil. Extractul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat (sulfat de magneziu) și concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei incolor (271 mg, 0,92 mmol, 50%).

LC/MS (C₉H₁₂BrNO₃S) 296 [M+H]⁺; RT 0,76 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,59 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,29 (q, 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).

Etapa F: 2-brom-5-[3-(2-fluorfenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

O soluție de produs din Etapa E (271 mg, 0,92 mmol, 1 echiv.), 2-fluorfenol (0,12 ml, 1,38 mmol, 1,5 echiv.) și trifenilfosfină (362 mg, 1,38 mmol, 1,5 echiv.) în tetrahidrofuran (10 ml) a fost răcită într-o baie de gheață, apoi s-a adăugat lent azodicarboxilat de diizopropil (0,27 ml, 1,38 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min apoi la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei portocaliu (302 mg, 0,78 mmol, 85%).

LC/MS (C₁₅H₁₅BrFNO₃S) 390 [M+H]⁺; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 - 7,07 (m, 3H), 7,01 - 6,88 (m, 1H), 4,27 (q, 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).

Etapa G: 2-[3-clor-7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il]-5-[3-(2-fluorfenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție agitată de 3-cloro-7H-pirololo[2,3-c]piridazină (179 mg, 1,17 mmol, 1,5 echiv.) în 1,4-dioxan (10 ml) și dimetilformamidă (3 ml) s-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60%; 22,4 mg, 0,93 mmol, 1,2 echiv.) în porțiuni, timp de 20 minute și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute înainte de adăugarea produsului din Etapa F (302 mg, 0,78 mmol, 1 echiv.) și a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore și la reflux peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 30 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui solid galben pal (122 mg, 0,27 mmol, 34%).

LC/MS (C₂₁H₁₈ClFN₄O₃S) 461 [M+H]⁺; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, 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).

Etapa H: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il]-5-[3-(2-fluorfenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă de microunde s-a adăugat produsul din Etapa G (122 mg, 0,27 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (59,7 mg, 0,4 mmol, 1,5 echiv.), carbonat de cesiu (173 mg, 0,53 mmol, 2 echiv.), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (24,3 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.), Xantphos (15,3 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și 1,4-dioxan (7,5 ml), iar amestecul a fost încălzit la 120°C timp de 6 ore sub iradiere cu microunde. Amestecul a fost împărțit între acetat de etil și apă, iar faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 40 ml), spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (42,8 mg, 0,07 mmol, 28%).

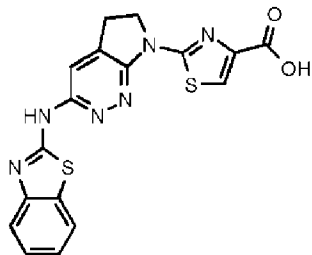
LC/MS (C₂₈H₂₃FN₆O₃S₂) 575 [M+H]⁺; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (br s, 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 (m, 2H), 4,32 q, 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).

Etapă I: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}-5-[3-(2-fluorfenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa H (42,8 mg, 0,07 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu apos 1,25 M (0,12 ml, 0,15 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost se încălzește la reflux timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-A2) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (2,3 mg, 6%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₂₆H₂₀FN₆O₃S₂: 547,1022, găsit 547,1010.

Exemplul 10: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirol[2,3-c] piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic**Etapă A: 3-clor-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-carboxilat de terț-butil**

La o soluție de *N*-(but-3-in-1-il)-6-clor-1,2,4,5-tetrazin-3-amină (381 mg, 2,08 mmoli, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (15 ml) s-a adăugat di-dicarbonat de terț-butil (1,36 g, 6,23 mmoli, 3 echiv.) și 4-dimetilaminopiridină (12,7 mg, 0,1 mmoli, 0,05 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSepTM cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid roșu (89 mg, 0,35 mmol, 17%).

LC/MS (C₁₁H₁₄ClN₃O₂) 256 [M+H]⁺; RT 2,06 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapă B: 3-clor-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazină

La o soluție de produs din Etapa A (89 mg, 0,35 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (3 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (1,5 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată *in vid* apoi încălcată pe un cartuş SCX spălat cu metanol (5 g), spălat cu metanol, apoi eluat cu amoniac metanolic 1,4N pentru a obține produsul dorit sub formă de solid bej (51 mg, 0,33 mmol, 94%).

LC/MS (C₆H₆ClN₃) 156 [M+H]⁺; RT 0,37 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (br s, 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).

Etapă C: 2-[3-clor-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa B (51 mg, 0,33 mmol, 1 echiv.), 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (92,9 mg, 0,39 mmol, 1,2 echiv.) *trans-N,N'*-dimetilciclohexan-1,2-diamină (10,3 μL, 0,07 mmol, 0,2 echiv.), iodură de cupru (I) (6,24 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și fosfat de potasiu tribazic (139 mg, 0,66 mmol, 2 echiv.) și 4-dioxan (3 ml) și vasul a fost evacuat și spălat cu azot, apoi încălzit la 150°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, filtrată prin celită, apoi spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 3% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului brut dorit sub forma unui solid bej (19 mg, 0,06 mmol, 19%) care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

LC/MS (C₁₂H₁₁ClN₄O₂S) 311 [M+H]⁺; RT 2,24 (LCMS-V-C)

Etapă D: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa C (19 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (13,8 mg, 0,09 mmol, 1,5 echiv.), Xantphos (7,08 mg, 0,01 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (39,8 mg, 0,12 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (3 ml) și vasul a fost evacuat și

spălat cu azot apoi s-a adăugat tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (5,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul s-a barbotat cu azot (10 minute) apoi a fost încălzit la 150°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și filtrată prin celită, spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid maro (9 mg, 0,02 mmol, 35%).

LC/MS (C₁₉H₁₆N₆O₂S₂) 425 [M+H]⁺; RT 2,53 (LCMS-V-C)

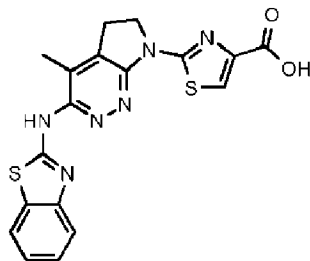
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 4H), 1,33 (t, 3H).

Etapa E: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa D (9 mg, 0,02 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (3,56 mg, 0,08 mmol, 4 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 6 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi dizolvată în metanol și încărcată pe un cartuş PE-AX spălat-cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu diclormetan/acid formic 10:1 și concentrat *in vid*. Materialul brut a fost triturat cu diclormetan, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (2,42 mg, 0,01 mmol, 29%), sub formă de sare de acid formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₇H₁₃N₆O₂S₂: 397,0541, găsit 397,0529.

Exemplul 11: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 3-clor-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazină

La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (600 mg, 3,97 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (16 ml) s-a adăugat clorhidrat de pent-3-in-1-amină (475 mg, 3,97 mmol, 1 echiv.) și trietilamină (553 uL, 3,97 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 110°C într-un tub etanș timp de 8 ore. Reacția a fost diluată cu metanol, filtrată printr-un strat de celită, iar filtratul a fost împărțit între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan și extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (96 mg, 0,57 mmol, 14%).

LC/MS (C₇H₈ClN₃) 170 [M+H]⁺; RT 0,54 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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-clor-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa A (96 mg, 0,57 mmol, 1 echiv.), 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (187 mg, 0,79 mmol, 1,4 echiv.) *trans-N,N'*-dimetilciclohexan-1,2-diamină (17,9 uL, 0,11 mmol, 0,2 echiv.), iodură de cupru (I) (10,8 mg, 0,06 mmol, 0,1 echiv.), fosfat de potasiu tribazic (240 mg, 1,13 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (8 ml) și vasul a fost evacuat și spălat cu azot, apoi încălzit la 150°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, filtrată prin celită, spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (18 mg, 0,06 mmol, 10%).

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

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 8,8, 7,6 Hz, 2H), 4,30 (q, 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).

Etapa C: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c] piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa B (27 mg, 0,08 mmol, 1 echiv), 2-aminobenzotiazol (18,7 mg, 0,12 mmol, 1,5 echiv), Xantphos (9,62 mg, 0,02 mmol, 0,2 echiv), carbonat de cesiu (54,2 mg, 0,17 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (4 ml), iar vasul a fost evacuat și spălat cu azot apoi s-a adăugat tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (7,61 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul s-a barbotat cu azot (10 minute) apoi s-a încălzit la 150°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și filtrată prin celită, apoi spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *iso*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (15 mg, 0,03 mmol, 41%).

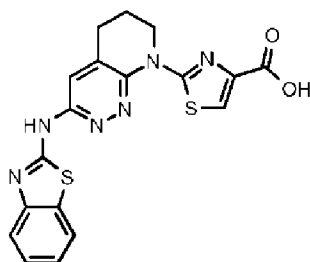
LC/MS (C₂₀H₁₈N₆O₂S₂) 439 [M+H]⁺; RT 2,67 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (br s, 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 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa D: Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa C (15 mg, 0,03 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (5,74 mg, 0,14 mmol, 4 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 3 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, dizolvată în metanol, încărcată pe un cartuş PE-AX spălat-cu metanol (5 g), spălată cu metanol, eluată cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclormetan, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid crem (9,03 mg, 0,02 mmol, 64%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0698, găsit 411,0701.

Exemplul 12: Acid 2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic**Etapa A: metansulfonat de pent-4-in-1-il**

La o soluție de 4-pentin-1-ol (3,32 ml, 35,7 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (60 ml) s-a adăugat trietilamină (6,45 ml, 46,4 mmol, 1,3 echiv.) și amestecul a fost răcit la 0°C înainte adăugarea în picături de clorură de metansulfonil (3,31 ml, 42,8 mmoli, 1,2 echiv.) și a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost spălată succesiv cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de ulei de culoare chihlimbarului (5,8 g, 35,8 mmol, 100%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa B: 5-azidopent-1-ina

La o soluție de produs din Etapa A (5,8 g, 35,8 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (30 ml) s-a adăugat azidă de sodiu (5,81 g, 89,4 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 70°C timp de 3 h. Reacția a fost diluată cu apă, faza apoasă a fost extrasă cu dietil eter (x3), iar straturile organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de ulei galben (5,65 g, 51,8 mmol, >100%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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-amină

O soluție de produs din Etapa B (3,9 g, 35,7 mmoli, 1 echiv.) în dietil eter (40 ml) a fost răcită la 0°C, s-a adăugat trifenilfosfină (14,1 g, 53,6 mmoli, 1,5 echiv.) și reacția a fost agitată la 0°C timp de 6

ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de apă (5 ml) și agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost turnat pe acid clorhidric apos 4N (300 ml) și extras cu dietil eter (x3). Faza apoasă a fost alcalinizată cu adăugare în porțiuni de hidroxid de sodiu și extrasă suplimentar cu dietil eter (x2). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid* pentru a produce

5 produsul dorit sub formă de ulei galben (1,51 g, 18,16 mmol, 51%).
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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-carboxilat de etil

10 La o soluție de 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (750 mg, 3,18 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (15 ml) s-a adăugat produsul din Etapa C (396 mg, 4,77 mmol, 1,5 echiv.) și trietilamină (0,66 ml, 4,77 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 10 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (MgSO₄) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit

15 sub formă de solid incolor (263 mg, 1,1 mmol, 35%).

LC/MS (C₁₁H₁₄N₂O₂S) 239 [M+H]⁺; RT 2,20 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,22 (q, 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),
 20 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa E: 2-{3-clor-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

25 La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (103 mg, 0,68 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (12 ml) s-a adăugat produsul din Etapa D (163 mg, 0,68 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 90°C peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid aproape alb (141 mg, 0,43 mmol, 64%).

LC/MS (C₁₃H₁₃ClN₄O₂S) 325 [M+H]⁺; RT 2,42 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,30 (q, 2H),
 30 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-carboxilat de etil

35 La o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa E (141 mg, 0,43 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (97,8 mg, 0,65 mmol, 1,5 echiv.), Xantphos (50,2 mg, 0,09 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (283 mg, 0,87 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (15 ml) și vasul a fost evacuat și spălat cu azot apoi a fost adăugat tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (39,8 mg, 0,04 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) apoi a fost încălzit la 150°C timp de 2 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și filtrată prin celită, spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (29 mg, 0,07 mmol, 15%).

LC/MS (C₂₀H₁₈N₆O₂S₂) 439 [M+H]⁺; RT 2,64 (LCMS-V-C)

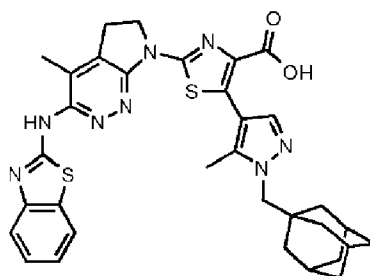
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 15,0, 7,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 4H), 2,96 (t, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa G: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

50 La o soluție de produs din Etapa F (29 mg, 0,07 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (6 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (13,9 mg, 0,33 mmol, 5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, dizolvată în metanol, apoi încărcată pe un cartuş PE-AX spălat-cu metanol (5 g), spălată cu metanol, eluată cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclormetan, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid crem (9,86 mg, 0,02 mmol, 36%), sub formă de sare de acid formic.

55 HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0698, găsit 411,0722

Exemplul 13: Acid 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-pirol-2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapă 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-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Într-o fiolă uscată la cuptorul cu microunde a fost adăugat produsul din **Prepararea 6a** (98 mg, 0,15 mmol, 1 echiv.), produsul din **Prepararea 5a** (64,7 mg, 0,18 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (62,7 mg, 0,45 mmol, 3 echiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalađiu(II) (11,1 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.), tetrahidrofuran (3 ml) și apă (1 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat (sulfat de magneziu) și concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (57 mg, 0,07 mmol, 47%).

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă 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-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție răcită de produs din Etapa A (57 mg, 0,07 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (6 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (0,6 ml) și după 10 minute amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (17 mg, 0,03 mmol, 36%).

LC/MS (C₃₅H₃₈N₈O₂S₂) 667 [M+H]⁺; RT 1,55 (LCMS-V-B2)

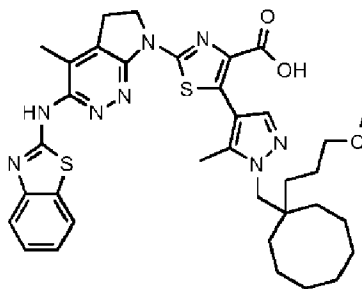
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,34 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 3H), 1,74 - 1,51 (m, 12H), 1,18 (t, 3H).

Etapă C: Acid 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-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (17 mg, 0,03 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (6 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (10,7 mg, 0,25 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, dizolvată în metanol, încărcată pe un cartuș PE-AX spălat-cu metanol (5 g), spălată cu metanol, eluată cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu dietil eter și acetonitril, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (2,4 mg, 3,7 umol, 15%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₃₅N₈O₂S₂: 639,2324, găsit 639,2310

Exemplul 14: Acid 2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo [2,3-c]piridazin-7-il)-5-(1-[(1-(3-metoxipropil)ciclooctil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-(1-([1-(3-metoxipropil)ciclooctil]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-pirolol[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Într-o fiolă uscată la cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din **Prepararea 6a** (34 mg, 0,05 mmol, 1 echiv.), produsul din **Prepararea 5b** (25,5 mg, 0,06 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (21,8 mg, 0,16 mmol, 3 echiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalađiu(II) (3,84 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.), tetrahidrofuran (3 ml) și apă (1 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat (sulfat de magneziu) și concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (29 mg, 0,03 mmol, 65%).

LC/MS (C₄₃H₆₀N₈O₄Si₂) 845 [M+H]⁺; RT 1,79 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, 1H), 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 (q, 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).

Etapa B: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirolol[2,3-c]piridazin-7-il)-5-(1-([1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție răcită a produsului din Etapa A (29 mg, 0,03 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (5 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (0,9 ml) și după 10 minute amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și s-a agitat peste noapte. Reacția împărțită între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*, a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (13 mg, 0,02 mmol, 54%).

LC/MS (C₃₇H₄₆N₈O₃S₂) 715 [M+H]⁺; RT 1,59 (LCMS-V-B2)

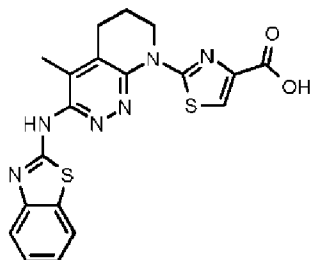
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,73 - 1,49 (m, 8H), 1,48 - 1,21 (m, 8H), 1,18 (t, 3H).

Etapa C: Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirolol[2,3-c]piridazin-7-il)-5-(1-([1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (13 mg, 0,02 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (11,5 mg, 0,27 mmol, 15 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, iar reziduul a fost triturat cu apă, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (5,64 mg, 0,01 mmol, 45%), sub formă de sare de litiu.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₃N₈O₃S₂: 687,2900, găsit 687,2932

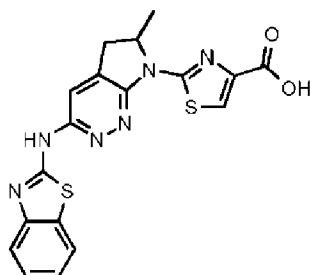
Exemplul 15: Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: Acid 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-carboxilic

La o soluție de produs din **Prepararea 3f** (24 mg, 0,05 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (6 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (33,4 mg, 0,8 mmol, 15 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 7 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi dizolvată în metanol, încărcată pe un cartuș PE-AX umezit-cu metanol (5 g), spălată cu metanol, eluată cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclormetan, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (13,5 mg, 0,03 mmol, 60%), sub formă de sare a acidului formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₁₇N₆O₂S₂: 425,0854, găsit 425,0845.

Exemplul 16: Acid 2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-metil-5H,6H,7H-pirololo [2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic**Etapa A: 2-[(pent-4-in-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o soluție de 2-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (1,87 g, 7,93 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (18 ml) s-a adăugat pent-4-in-2-amină (989 mg, 11,9 mmol, 1,5 echiv.) și trietilamină (1,66 ml, 11,9 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 170°C într-un tub etanș peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptanul a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (555 mg, 2,33 mmol, 29%).

LC/MS (C₁₁H₁₄N₂O₂S) 239 [M+H]⁺; RT 2,21 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,27 (q, 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).

Etapa B: 2-{3-clor-6-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (352 mg, 2,33 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (15 ml) s-a adăugat produsul din Etapa A (555 mg, 2,33 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid roșu (124 mg, 0,38 mmol, 16%).

LC/MS (C₁₃H₁₃ClN₄O₂S) 325 [M+H]⁺; RT 2,39 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptor cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa B (124 mg, 0,38 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (86 mg, 0,57 mmol, 1,5 echiv.), Xantphos (44,2 mg, 0,08 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (249 mg, 0,76 mmol, 2 echiv.), 1,4-dioxan (4 ml) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu (0) (35 mg, 0,04 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) apoi încălzit la 150°C timp de 2 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și filtrată prin celită, apoi spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (37 mg, 0,08 mmol, 22%).

LC/MS (C₂₀H₁₈N₆O₂S₂) 439 [M+H]⁺; RT 2,62 (LCMS-V-C)

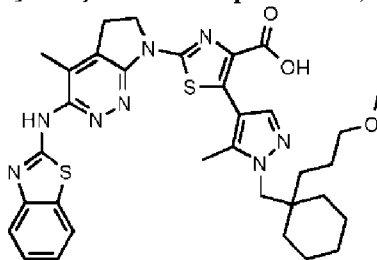
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 1H), 4,31 (q, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

5 **Etapă D:** Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa C (37 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (8 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (53,1 mg, 1,27 mmol, 15 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 7 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, dizolvată în metanol, apoi încărcată pe un cartuș PE-AX umed cu metanol (10 g), spălat cu metanol, eluat cu diclorometan/acid formic 9:1 și concentrat *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclorometan, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (24,8 mg, 0,06 mmol, 72%), sub formă de sare de acid formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0698, găsit 411,0695.

15 **Exemplul 17:** Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilic



20 **Etapă A:** 5-(1-{[1-(3-metoxipropil)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-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Într-o fiolă uscată la cuptorul cu microunde a fost adăugat produsul din **Prepararea 6a** (37 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.), produsul din **Prepararea 5c** (25,8 mg, 0,07 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (23,7 mg, 0,17 mmol, 3 echiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalladiu (II) (4,18 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.), tetrahidrofuran (3 ml) și apă (1 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (22 mg, 0,03 mmol, 47%).

LC/MS (C₄₁H₅₆N₈O₄SiS₂) 818 [M+H]⁺; RT 3,45 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

40 **Etapă B:** 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il]-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție răcită a produsului din Etapa A (22 mg, 0 mol, 1 echiv.) în diclorometan (5 ml) s-a adăugat acid trifluoroacetic (1,5 ml) și după 10 minute amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclorometan și bicarbonat de sodiu apos saturat, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (10 mg, 0,01 mmol, 54%).

LC/MS (C₃₅H₄₂N₈O₃S₂) 688 [M+H]⁺; RT 3,02 (LCMS-V-C)

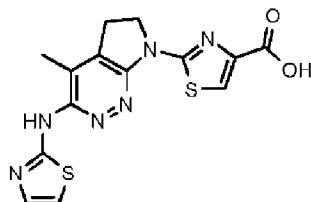
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 4,38 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 6H), 1,44 - 1,29 (m, 6H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).

50 **Etapă C:** Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il]-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (10 mg, 0,01 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (12,2 mg, 0,29 mmol, 20 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, triturată cu apă, a fost filtrată și uscată sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (5,71 mg, 0,01 mmol, 60%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₃₉N₈O₃S₂: 659,2587, găsit 659,2577.

Exemplul 18: Acid 2-{4-metil-3-[(1,3-tiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-[4-metil-3-[(1,3-tiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Într-o fiolă uscată în cuptorul cu microunde s-a adăugat produsul din **Prepararea 6a**, Etapa B (100 mg, 0,31 mmol, 1 echiv.), 2-aminotiazol (46,3 mg, 0,46 mmol, 1,5 echiv.), Xantphos (35,6 mg, 0,06 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (201 mg, 0,62 mmol, 2 echiv.), 1,4-dioxan (4 ml) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (28,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 150°C timp de 1 h sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, filtrată prin celită, spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu acetonitril, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (23 mg, 0,06 mmol, 19%).

LC/MS (C₁₆H₁₆N₆O₂S₂) 389 [M+H]⁺; RT 2,29 (LCMS-V-C)

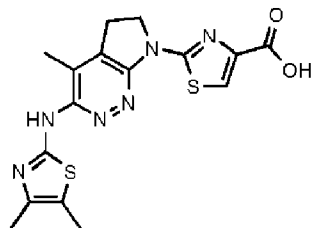
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

Etapa B: Acid 2-{4-metil-3-[(1,3-tiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa A (23 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (6 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (37,3 mg, 0,89 mmol, 15 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, dizolvată în metanol, încărcată pe un cartuş PE-AX umezit-cu metanol (5 g), spălată cu metanol, eluată cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclormetan și metanol, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (8,84 mg, 0,02 mmol, 41%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₁₃N₆O₂S₂: 361,0541, găsit 361,0531.

Exemplul 19: Acid 2-{3-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-{3-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Într-o fiolă uscată în cuptorul cu microunde a fost adăugat produsul din **Prepararea 6a**, Etapa B (100 mg, 0,31 mmol, 1 echiv.), 4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-amină (59,2 mg, 0,46 mmol, 1,5 echiv.), Xantphos (35,6 mg, 0,06 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (201 mg, 0,62 mmol, 2 echiv.), 1,4-dioxan (3 ml), apoi tris(dibenzilideneacetona)dipaladiu (0) (28,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) apoi încălzit la 150°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost

diluată cu acetat de etil și filtrată prin celită, apoi spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu metanol, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (64 mg, 0,15 mmol, 50%).

LC/MS ($C_{18}H_{20}N_6O_2S_2$) 417 $[M+H]^+$; RT 2,42 (LCMS-V-C)

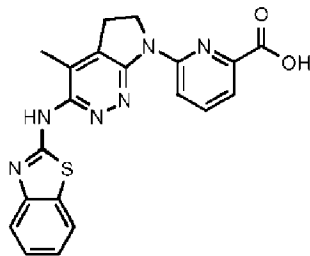
5 **^1H RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 4H), 3,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapă B: Acid 2-{3-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

10 La o soluție de produs din Etapa A (64 mg, 0,15 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (15 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (96,7 mg, 2,3 mmol, 15 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, dizolvată în metanol, apoi încărcată pe un cartuș PE-AX umed-cu metanol (10 g), spălat cu metanol, eluat cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrat *in vid*. Reziduul a fost triturat cu metanol, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (17,9 mg, 0,05 mmol, 30%).

15 **HRMS-ESI** (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{16}H_{17}N_6O_2S_2$: 389,0854, găsit 389,0847.

Exemplul 20: Acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilic



20 **Etapă A: 6-[(pent-3-in-1-il)amino]piridin-2-carboxilat de *terț*-butil**

La o soluție de *terț*-butil 6-fluorpiridin-2-carboxilat (219 mg, 1,11 mmol, 1 echiv.) în dimetilacetamidă (5 ml) s-a adăugat clorhidrat de pent-3-in-1-amină (133 mg, 1,11 mmol, 1 echiv.) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,39 ml, 2,22 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 120°C peste noapte într-un tub etanș. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (48 mg, 0,18 mmol, 17%).

LC/MS ($C_{15}H_{20}N_2O_2$) 261 $[M+H]^+$; RT 2,42 (LCMS-V-C)

30 **^1H RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Etapă B: 6-{3-clor-4-metil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilat de *terț*-butil

35 La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (27,8 mg, 0,18 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (3 ml) s-a adăugat produsul din Etapa A (48 mg, 0,18 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 110°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în *izo*-heptanul a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid roz (12 mg, 0,03 mmol, 19%).

40 **LC/MS** ($C_{17}H_{19}ClN_4O_2$) 347 $[M+H]^+$; RT 2,67 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

45 **Etapă C: 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilat de *terț*-butil**

La o fiolă uscată la cuptor cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa B (26 mg, 0,07 mmol, 1 echiv.), 2-aminotiazol (16,9 mg, 0,11 mmol, 1,5 echiv.), Xantphos (8,68 mg, 0,01 mmol, 0,2 echiv.), carbonat de cesiu (48,9 mg, 0,15 mmol, 2 echiv.), 1,4-dioxan (4 ml), apoi tris(dibenzilideneacetona)dipaladiu(0) (6,87 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) apoi încălzit la 150°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, filtrată prin celită, spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*.

Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (7 mg, 0,02 mmol, 20). %).

5 **LC/MS** ($C_{24}H_{24}N_6O_2S$) 461 $[M+H]^+$; RT 2,69 (LCMS-V-C)

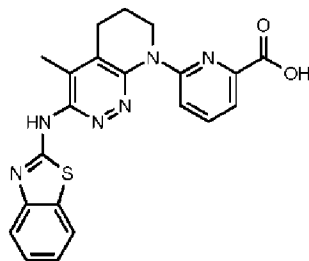
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (s, 8H).

10 **Etapă D: Acid 6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il]piridin-2-carboxilic**

La o soluție de produs din Etapa C (7 mg, 0,02 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (9,57 mg, 0,23 mmol, 15 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 6 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi a fost dizolvată în metanol, încăleată pe un cartuş PE-AX umed cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrat *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclormetan și metanol, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (2,0 mg, 32%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{20}H_{17}N_6O_2S$: 405,1134, găsit 405,1122.

20 **Exemplul 21: Acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic**



Etapă A: 6-{[3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]piridin-2-carboxilat de etil

25 La o soluție de produs din **Prepararea 2e** (500 mg, 2,28 mmol, 1 echiv.) și 6-aminopicolinat de etil (455 mg, 2,74 mmol, 1,2 echiv.) în metanol (18 ml) și acid acetic (6 ml) s-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (968 mg, 4,56 mmol, 2 echiv.) iar amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de hidroxid de sodiu apos 1N (50 ml), extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (400 mg, 1,08 mmol, 47%).

LC/MS ($C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_2$) 369 $[M+H]^+$; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

35 **^1H RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) 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 (q, $J = 7,1$ 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).

Etapă B: 6-{3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilat de metil

40 La o soluție de produs din Etapa A (170 mg, 0,46 mmol, 1 echiv.) în *alfa,alfa,alfa*-trifluorotoluen (4 ml) s-a adăugat carbonat de cesiu (300 mg, 0,92 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un tub etanș la 160°C timp de 5 zile. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (74 mg, 0,23 mmol, 50%).

LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4O_2$) 319 $[M+H]^+$; RT 1,10 (LCMS-V-B1)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

50 **Etapă C: 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]piridin-2-carboxilat de metil**

La o soluție de produs din Etapa B (74 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol, (52,3 mg, 0,35 mmol, 1,5 echiv.) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,12 ml, 0,7 mmol, 3 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) s-a adăugat Xantphos (13,4 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (10,01 mg, 10,01 mmol), 0,05 echiv) și amestecul a fost încălzit într-un tub etanș la 150°C timp de 20 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, apoi a fost împărțită între acetat de etil (20 ml) și saramură (25 ml), iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (20 mg, 0,05 mmol, 20%).

10 **LC/MS** (C₂₂H₂₀N₆O₂S) 433 [M+H]⁺; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

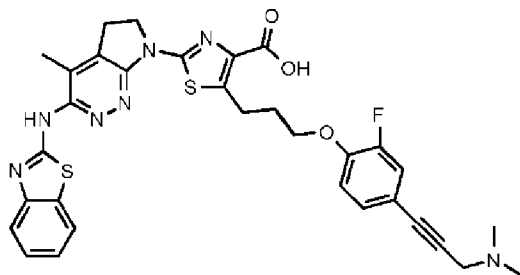
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H).

15 **Etapa D:** Acid 6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa C (15 mg, 0,03 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (2,91 mg, 0,07 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 4,3g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (10 mg, 0,02 mmol, 69%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉N₆O₂S: 419,1290, găsit 419,1287.

25 **Exemplul 22:** Acid 2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo [2,3-c]piridazin-7-il]-5-(3-14-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxil propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



30 **Etapa A:** 5-[(1E)-3-[(*tert*-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-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Într-un balon închis etanș uscat în cuptor s-a adăugat produsul din **Prepararea 6a** (3 g, 4,63 mmol, 1 echiv.), ester pinacol al acidului (*E*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propen-1-il-boronic (1,82 ml, 5,56 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (1,92 g, 13,9 mmol, 3 echiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloroladiu (II) (339 mg, 0,46 mmol, 0,1 echiv), tetrahidrofuran (150 ml) și apă (50 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C timp de 1,5 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, apoi a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (1,86 g, 2,52 mmol, 54%).

LC/MS (C₃₅H₅₀N₆O₄Si₂S₂) 739 [M+H]⁺; RT 3,69 (Shortneg2)

¹H RMN (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-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propil}-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-trimetil silil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden)amino}-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

50

La o soluție de produs din Etapa A (900 mg, 1,22 mmol, 1 echiv.) în acetat de etil (600 ml) s-a adăugat o cantitate catalitică de oxid de platină (IV) sub atmosferă de azot. Amestecul a fost evacuat și umplut cu azot (x3), apoi evacuat și umplut cu hidrogen și agitat timp de 3 zile la temperatura ambiantă sub atmosferă de hidrogen. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu acetat de etil și evaporată sub presiune redusă pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (950 mg, 1,28 mmol, >100%).

LC/MS ($C_{35}H_{52}N_6O_4Si_2S_2$) 741 [M+H]⁺; RT 1,88 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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, 1H), 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]androl-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa B (950 mg, 1,28 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (150 ml) s-a adăugat acid clorhidric (4M în dioxan; 50 ml, 200 mmol, 156 echiv.) și amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și bicarbonat de sodiu apos saturat, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSepTM cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 80% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui solid aproape alb (577 mg, 0,92 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{29}H_{38}N_6O_4Si_2S_2$) 627 [M+H]⁺; RT 2,68 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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-clorpropil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Produsul din Etapa C (577 mg, 0,92 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în clorură de tionil (30 ml) și agitat la temperatura ambiantă timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi s-a împărțit între diclormetan și saramură, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSepTM cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (341 mg, 0,53 mmol, 57%).

LC/MS ($C_{29}H_{37}ClN_6O_3Si_2S_2$) 645 [M+H]⁺; RT 2,91 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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-fluorfenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

Într-un balon sigilat uscat la cuptor s-a adăugat produsul din **Prepararea 4b** (133 mg, 0,69 mmol, 1,3 echiv.) în dimetilformamidă (70 ml). La soluție s-a adăugat hidrură de sodiu (60% dispersie; 52,8 mg, 1,32 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 2 min. S-a adăugat o soluție de produs din Etapa D (341 mg, 0,53 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (30 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) și încălzit la 100°C timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSepTM cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (203 mg, 0,25 mmol, 48%).

LC/MS ($C_{40}H_{48}FN_7O_4Si_2S_2$) 802 [M+H]⁺; RT 2,59 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa E (203 mg, 0,25 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (10 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (5,0 ml, 65,8 mmol, 260 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 ore. Reacția a fost diluată cu diclormetan, răcită la 0°C și neutralizată prin adăugarea

de hidroxid de sodiu apos 2M. Faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 5% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (114 mg, 0,17 mmol, 67%).

5 **LC/MS** ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2,04 (LCMS-V-C)

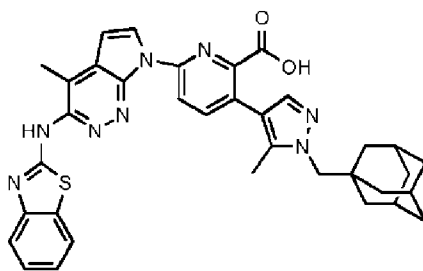
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (br s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 4,33 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,16 (t, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

10 **Etapa G: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic**

La o soluție de produs din Etapa F (114 mg, 0,17 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (15 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (71,2 mg, 1,7 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 7 ore. Reacția a fost concentrată *in vid* și reziduuul a fost triturat cu apă și acetonitril, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (64,7 mg, 0,1 mmol, 59%), sub formă de sare de litiu.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$: 644,1914, găsit 644,1908.

20 **Exemplul 23: Acid 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilic**



Etapa A: N-(pent-3-in-1-il)carbamat de *tert*-butil

25 La o soluție de clorhidrat de pent-3-in-1-amină (5 g, 41,8 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (130 ml) și apă (130 ml) s-a adăugat bicarbonat de sodiu (10,5 g, 125 mmol, 3 echiv.), urmată de di-*tert*-butil dicarbonat (9,12 g, 41,8 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, spălată succesiv cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de ulei galben (8,2 g, 44,8 mmol, >100%).

30 **^1H RMN** (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-brom-6-[(*tert*-butoxi)carbonil](pent-3-in-1-il)amino}piridin-2-carboxilat de etil

35 Într-un balon sigilat uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapa A (8,2 g, 44,8 mmol, 1 echiv.), 3,6-dibromopicolinat de etil (13,8 g, 44,8 mmol, 1 echiv.), Xantphos (2,59 g, 4,47 mmol, 0,1 echiv.), carbonat de cesiu (29,2 g, 89,5 mmol, 2 echiv.) și 1,4-dioxan (180 ml). Vasul a fost evacuat și spălat cu azot, apoi a fost adăugat tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (2,05 g, 2,24 mmol, 0,05 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) apoi încălzit la 130°C timp de 1 oră. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și filtrată prin celită, apoi spălată succesiv cu apă și saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% acetat de etil în *iso*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (9,95 g, 24,2 mmol, 54%).

LC/MS ($C_{18}H_{23}BrN_2O_4$) 357 $[M-Bu]^+$; RT 2,59 (LCMS-V-C)

45 **^1H RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ 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-brom-6-[(pent-3-in-1-il)amino}piridin-2-carboxilat de etil

50 La o soluție de produs din Etapa B (9,95 g, 24,2 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (120 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (19,9 ml, 260 mmol, 10,8 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura

ambiantă peste noapte. Reacția a fost diluată cu diclormetan, răcită la 0°C și neutralizată prin adăugarea de hidroxid de sodiu apos 4M. Faza organică a fost uscată (separator de fază) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (6,68 g, 21,5 mmol, 89%).

LC/MS (C₁₃H₁₅BrN₂O₂) 313 [M+H]⁺; RT 2,12 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, 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-brom-6-{3-clor-4-metil-7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa C (6,68 g, 21,5 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (220 ml) s-a adăugat 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (6,48 g, 42,9 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un balon etanș la 120°C timp de 72 de ore. Reacția a fost diluată cu metanol, filtrată printr-un separator de fază și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid roșu (1,49 g, 3,77 mmol, 18%).

LC/MS (C₁₅H₁₂BrClN₄O₂) 397 [M+H]⁺; RT 2,36 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

Etapa E: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-clor-4-metil-7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa D (1,49 g, 3,77 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (5 ml) și apă (15 ml) s-a adăugat produsul de la **Prepararea 5a** (1,48 g, 4,14 mmol, 1,1 echiv) și carbonat de potasiu (1,56 g, 11,3 mmol, 3 echiv). Vasul a fost evacuat și spălat cu azot apoi s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (308 mg, 0,38 mmol, 0,1 echiv) și amestecul s-a barbotat cu azot (10 minute) apoi s-a încălzit la 90°C peste noapte într-un balon etanș. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (1,08 g, 1,98 mmol, 53%).

LC/MS (C₃₀H₃₃ClN₆O₂) 545 [M+H]⁺; RT 2,72 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapa F: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilat de etil

Într-un balon sigilat uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapa E (1,08 mg, 1,98 mmol, 1 echiv.), 2-aminotiazol (594 mg, 3,96 mmol, 2 echiv.), N,N-diizopropiletilamină (1,03 ml, 5,93 mmol, 3 echiv.) și 1,4-dioxan (80 ml). Vasul a fost evacuat și spălat cu azot, apoi s-a adăugat JosiPhos (183 mg, 0,2 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 minute) apoi a fost încălzit la 150°C timp de 2 zile. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, spălată succesiv cu apă și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid portocaliu (510 mg, 0,77 mmol, 39%).

LC/MS (C₃₇H₃₈N₈O₂S) 659 [M+H]⁺; RT 2,9 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (br s, 1H), 7,62 (s, 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 (q, 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).

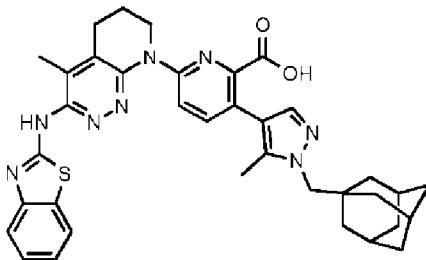
Etapa G: Acid 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-7H-pirololo[2,3-c]piridazin-7-il}piridin-2-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa F (400 mg, 0,61 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (15 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (255 mg, 6,07 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid*, iar reziduuul a fost triturat în apă, filtrat și uscat sub vid.

Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 14% metanol în diclormetan a dus la obținerea unui solid galben pal care a fost triturat cu metanol, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (154 mg, 0,24 mmol, 40%) .

5 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₅N₈O₂S: 631,2604, găsit 631,2600.

Exemplul 24: Acid 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}piridin-2-carboxilic



Etapă A: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1 H-pirazol-4-il}-6-aminopiridin-2-carboxilat de etil

O soluție bifazică de 6-amino-3-bromopicolinat de etil (5,14 g, 21 mmol, 1 echiv), produsul din **Prepararea 5a** (7,47 g, 21 mmol, 1 echiv.) și carbonat de potasiu (8,7 g, 62,9 mmol, 3 echiv.) în tetrahidrofuran (100 ml) și apă (20 ml) au fost amestecate energic în timp ce se barbotează cu azot (10 min). S-a adăugat Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (2,57 g, 3,15 mmoli, 0,15 echiv) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 16 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost filtrată prin celită. Filtratul a fost diluat cu acetat de etil (200 ml), spălat cu apă (100 ml), iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 90% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (5,28 g, 13,4 mmol, 64%).

LC/MS (C₂₃H₃₀N₄O₂) 395 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,032 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,05 (q, 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).

Etapă B: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propil}amino}piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din **Prepararea 2e** (1,92 g, 8,76 mmol, 1 echiv.) și produsul din Etapa A (3,8 g, 9,64 mmol, 1,1 echiv.) în metanol (40 ml) s-a adăugat acid acetic (15 ml) și cianoborohidruură de sodiu (2,75 g, 43,8 mmol, 5 echiv.) în porțiuni și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă apoi a fost turnată pe hidroxid de sodiu apos 1 N (50 ml) și extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml). Faza organică a fost spălată succesiv cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (100 ml) și saramură (100 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (3,99 g, 6,68 mmol, 76%).

LC/MS (C₃₁H₃₈Cl₂N₆O₂) 597 [M+H]⁺; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă C: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa B (3,99 g, 6,68 mmol, 1 echiv.) în *alfa,alfa,alfa*-trifluorotoluen (150 ml) s-a adăugat carbonat de cesiu (4,35 g, 13,4 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un tub etanș la 160°C timp de 3 zile. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (0,95 g, 1,69 mmol, 25%).

LC/MS (C₃₁H₃₇ClN₆O₂) 561 [M+H]⁺; RT 1,55 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (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 (q, 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).

5 **Etapa 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}piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa C (946 mg, 1,69 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol, (380 mg, 2,53 mmol, 1,5 echiv.) și N,N-diizopropiletilamină (0,88 ml, 5,06 mmol, 3 echiv.) în 1,4-dioxan (30 ml) s-a adăugat Xantphos (97,6 mg, 0,17 mmol, 0,1 echiv.) și tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (77,08 mmol, 77,08 mmol) 0,05 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un balon etanș la 160°C timp de 60 de ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost diluată cu acetat de etil (20 ml), spălată cu saramură (25 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 75% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid portocaliu (606 mg, 0,9 mmol, 53%).

LC/MS (C₃₈H₄₂N₈O₂S) 675 [M+H]⁺; RT 1,61 (LCMS-V-B1)

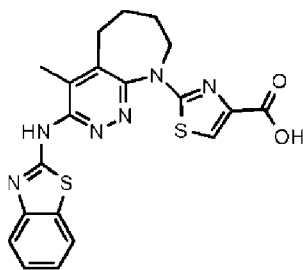
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 - 1,89 (m, 5H), 1,72 - 1,50 (m, 12H), 1,13 (t, 3H).

20 **Etapa E:** Acid 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}piridin-2-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa D (600 mg, 0,89 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (10 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (74,6 mg, 1,78 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrată *in vid*. Reziduul a fost preluat în apă, acidulat la pH 4 și solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu apă și uscate. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (93 mg, 0,14 mmol, 16%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₉N₈O₂S: 647,2917, găsit 647,2913.

Exemplul 25: Acid 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-carboxilic



35 **Etapa A:** 2-{[(terț-butoxi)carbonil](hept-5-in-1-il)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La 2-{[(terț-butoxi)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (1,62 g, 5,94 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (50 ml) s-a adăugat hept-5-in-1-ol (1 g, 8,92 mmol, 1,5 echiv.) și trifenilfosfină (2,34 g, 8,92 mmol, 1,5 echiv.), urmat de adăugarea în picături de azodicarboxilat de dietil (1,62 ml, 8,92 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și saramură, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (1,92 g, 5,24 mmol, 88%).

LC/MS (C₁₈H₂₆N₂O₄S) 367 [M+H]⁺; RT 2,53 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 1,79 - 1,6 (m, 5H), 1,55 (s, 9H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

50 **Etapa B:** 2-{[(hept-5-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (1,97 g, 5,38 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (50 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (4,94 ml, 64,5 mmol, 12 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura

ambiantă peste noapte. Reacția a fost răcită la 0°C și diluată cu diclormetan, alcalinizată cu hidroxid de sodiu apos 2N, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de ulei galben (1,46 g, 5,48 mmol, >100%).

LC/MS (C₁₃H₁₈N₂O₂S) 267 [M+H]⁺; RT 1,91 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,21 (q, 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 (m, 2H), 1,26 t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: 2-{3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (827 mg, 5,48 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (20 ml) s-a adăugat produsul din Etapa B (1,46 g, 5,48 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 120°C într-un balon închis timp de 48 de ore. Reacția a fost concentrată *in vid*. Și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid roz (0,92 g, 2,61 mmol, 48%).

LC/MS (C₁₅H₁₇ClN₄O₂S) 353 [M+H]⁺; RT 2,00 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 4,28 (q, 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).

Etapa D: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)andno]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino [3,4-b]azepin-9-il} - 1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o fiolă uscată la cuptor cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa C (920 mg, 2,61 mmol, 1 echiv), 2-aminotiazol (470 mg, 3,13 mmol, 1,2 echiv), Xantphos (151 mg, 0,26 mmol, 0,1 echiv.), N,N-diizopropiletilamină (1,36 ml, 7,82 mmol, 3 echiv.) și 1,4-dioxan (15 ml). Vasul a fost evacuat și spălat cu azot, apoi s-a adăugat tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (119 mg, 0,13 mmol, 0,05 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min), apoi încălzit la 150°C timp de 8 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu acetonitril, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (0,81 g, 1,74 mmol, 67%).

LC/MS (C₂₂H₂₂N₆O₂S₂) 467 [M+H]⁺; RT 2,20 (LCMS-V-C)

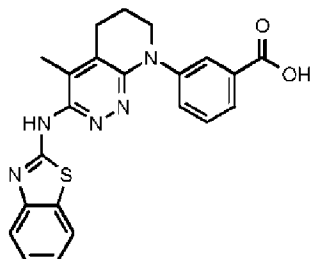
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 - 4,01 (s, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa E: Acid 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-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa D (30 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (6 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (27 mg, 0,64 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 6 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi a fost dizolvată în MeOH, încărcată pe un cartuş PE-AX umed-cu metanol (5 g), spălat cu metanol, eluat cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrat *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclormetan și metanol, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid alb murdar (22,4 mg, 0,05 mmol, 79%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₉N₆O₂S₂: 439,1011, găsit 439,1003.

Exemplul 26: Acid 3-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}benzoic



Etapă A: 3-[[3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]benzoat de etil

La o soluție de produs din **Prepararea 2e** (100 mg, 0,46 mmol, 1 echiv.) și 3-aminobenzoat de etil (79,2 mg, 0,48 mmol, 1,05 echiv.) în metanol (6 ml) s-au adăugat acid acetic (2 ml) și cianoborohidru de sodiu (57,4 mg, 0,91 mmol, 2 echiv.) în porțiuni și amestecul a fost agitat peste noapte. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de hidroxid de sodiu apos 1 N și extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei incolor (88 mg, 0,24 mmol, 52%).

LC/MS (C₁₇H₁₉Cl₂N₃O₂) 332 [M-HCl+H]⁺; RT 1,34 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) 5 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 (q, *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).

Etapă B: 3-{3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}benzoat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (88 mg, 0,24 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (3 ml) s-a adăugat acid trifluoroacetic (0,1 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost neutralizată prin adăugarea de hidroxid de sodiu apos 1 N și amestecul a fost extras cu diclormetan (2 x 20 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de solid galben (48 mg, 0,14 mmol, 61%).

LC/MS (C₁₇H₁₈ClN₃O₂) 332 [M+H]⁺; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8 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 (q, *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).

Etapă C: 3-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il}benzoat de etil

La o soluție de produs din Etapa B (80 mg, 0,24 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol, (43,5 mg, 0,29 mmol, 1,2 echiv.), *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 ml, 0,72 mmol, 3 echiv.) și 1,4-dioxan (5 ml) s-a adăugat Xantphos (14 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (11 mg, 0,001 mmol, 0,05 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un tub sigilat la 160°C timp de 24 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, apoi a fost împărțită între acetat de etil (20 ml) și saramură (25 ml) și faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 4,3g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului brut dorit sub formă de sticlă galbenă (18 mg, 0,04 mmol, 17%) care a fost utilizat direct în etapa ulterioară fără purificare ulterioară.

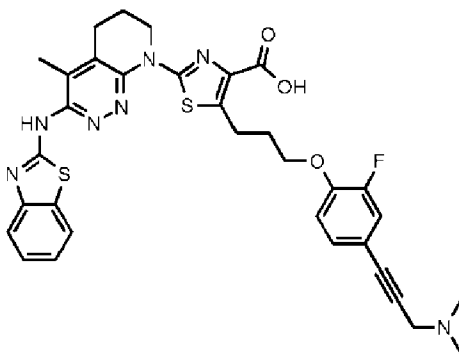
LC/MS (C₂₄H₂₃N₅O₂S) 446 [M+H]⁺; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

Etapă D: Acid 3-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}benzoic

La o soluție de produs din Etapa C (18 mg, 0,04 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (3,39 mg, 0,08 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Reziduul a fost preluat în apă, acidulat cu acid clorhidric apos 1N și concentrat *in vid*. Purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-A1) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (10,6 mg, 0,03 mmol, 63%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₀N₅O₂S: 418,1338, găsit 418,1334.

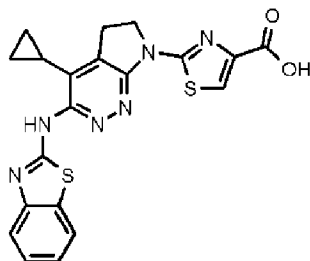
Exemplul 27: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic



Se folosește **Procedura generală de Preparare de amine propargilice** plecând de la **Prepararea 3d** și dimetilamină ca amină adecvată. Apoi **Procedura generală de hidroliză** pornind de la esterul metilic corespunzător s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₅FN₇O₃S₂: 672,2221, găsit 672,2205.

Exemplul 28: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H-pirol-2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](4-iodobut-3-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La 2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (3,16 g, 11,6 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (150 ml) s-a adăugat 4-iodobut-3-in-1-ol (3,41 g, 17,4 mmoli, 1,5 echiv.) și trifenilfosfină (4,56 g, 17,4 mmoli, 1,5 echiv.), urmată de adăugarea prin picurare de azodicarboxilat de dietil (2,74 ml, 17,4 mmoli, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep[™] cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (3,75 g, 8,33 mmol, 72%).

LC/MS (C₁₅H₁₉IN₂O₄S) 451 [M+H]⁺; RT 2,45 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 4,28 (q, 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).

Etapa B: 2-[(4-iodobut-3-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (3,75 g, 8,33 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (50 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (15,3 ml, 200 mmol, 24 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost răcită la 0°C, diluată cu diclormetan, alcalinizată cu hidroxid de sodiu apos 2N, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid alb (2,74 g, 7,82 mmol, 94%).

LC/MS (C₁₀H₁₁IN₂O₂S) 351 [M+H]⁺; RT 1,84 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,22 (q, 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).

Etapa C: 2-{3-clor-4-iodo-5H,6H,7H-pirol-2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (1,18 g, 7,82 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (80 ml) s-a adăugat produsul din Etapa B (2,74 g, 7,82 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu tetrahidrofuran și uscat *sub vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid alb murdar (1,06 g, 2,43 mmol, 31%).

LC/MS ($C_{12}H_{10}ClIN_4O_2S$) 437 $[M+H]^+$; RT 1,99 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 4,45 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5 **Etapa D: 2-{3-clor-4-ciclopropil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

Într-un tub închis s-a adăugat produsul din Etapa C (120 mg, 0,27 mmol, 1 echiv), ciclopropiltrifluoroborat de potasiu (102 mg, 0,69 mmol, 2,5 echiv), carbonat de potasiu (114 mg, 0,82 mmol, 3 echiv), tetrahidrofuran (16 ml) și apă (4 ml). Vasul a fost evacuat și spălat cu azot apoi s-a adăugat Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (44,9 mg, 0,05 mmol, 0,2 echiv) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi a fost încălzit la 150°C timp de 40 de ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură și faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 90% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (40 mg, 0,11 mmol, 42%).

15 **LC/MS** ($C_{15}H_{15}ClN_4O_2S$) 351 $[M+H]^+$; RT 2,00 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

20 **Etapa E: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o fiolă uscată la cuptor cu microunde s-a adăugat produsul din Etapa D (40 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.), 2-aminotiazol (25,7 mg, 0,17 mmol, 1,5 echiv.), *N,N*-diizopropiletilamină (59,6 μ L, 0,34 mmol, 3 echiv.) și 1,4-dioxan (3 ml). Vasul a fost evacuat și spălat cu azot, apoi s-a adăugat JosiPhos (10,5 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 150°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (18 mg, 0,04 mmol, 34%).

LC/MS ($C_{22}H_{20}N_6O_2S_2$) 464 $[M+H]^+$; RT 2,31 (LCMS-V-C)

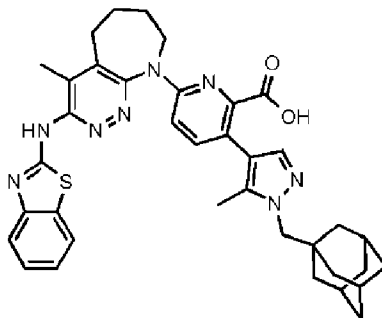
30 **^1H RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 1H), 7,3 - 7,13 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 4H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,20 - 2,01 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,21 - 1,1 (m, 2H), 0,93 - 0,74 (m, 2H).

35 **Etapa F: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H-pirol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic**

La o soluție de produs din Etapa E (18 mg, 0,04 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (6 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (16,3 mg, 0,39 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 8 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, dizolvată în metanol, apoi încărcată într-un cartuş PE-AX îmbinat cu metanol (10 g), spălat cu metanol, eluat cu diclormetan/acid formic 9:1 și concentrat *in vid*. Reziduul a fost triturat succesiv cu diclormetan și apă, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid bej (2,44 mg, 0,01 mmol, 14,43%), sub formă de sare de acid formic.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{20}H_{17}N_6O_2S_2$: 437,0854, găsit 437,0853.

45 **Exemplul 29: Acid 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}piridin-2-carboxilic**



Etapa A: [(hex-5-in-1-iloxi)metil]benzen

La o soluție agitată de 5-hexin-1-ol (5,36 g, 54,6 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (35 ml), răcită la 0°C, s-a adăugat hidrură de sodiu (60% dispersie; 3,28 g, 81,9 mmol, 1,5 echiv.) în porțiuni și

amestecul a fost lăsat sub agitare timp de 30 min. S-a adăugat prin picurare bromură de benzil (6,49 ml, 54,6 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de 90 de ore. Reacția a fost răcită la 0°C și stinsă prin adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (30 ml) apoi diluată cu apă (30 ml). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (2 x 150 ml), iar

5 extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0-10% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (10,2 g, 54,2 mmol, 99%).

LC/MS (C₁₃H₁₆O) 189 [M+H]⁺; RT 2,21 (LCMS-V-C)

10 **¹H RMN** (400 MHz, cloroform-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).

Etapă B: [(hept-5-in-1-iloxi)metil]benzen

15 O soluție de produs din Etapa A (10,2 g, 54,2 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (90 ml) a fost răcită la -78°C și s-a adăugat n-butil-litiu (2,5 M în hexani; 26 ml, 65 mmol, 1,2 echiv.) prin picurare timp de 30 min. După agitare timp de 1 oră, s-a adăugat iodmetan (4,05 ml, 65 mmol, 1,2 echiv.) prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la 0°C timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (40 ml), diluată cu apă (40 ml) și extrasă cu acetat de etil (3 x 100 ml).

20 Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu tiosulfat de sodiu apos 2N (200 ml) și saramură (200 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0-6% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (10,4 g, 51,3 mmol, 95%).

25 **LC/MS** (C₁₄H₁₈O) 203 [M+H]⁺; RT 2,37 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapă C: 4-[4-(benziloxi)butil]-3,6-diclor-5-metilpiridazină

30 O soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (3,23 g, 21,4 mmol, 1 echiv.) și produsul din Etapa B (5,2 g, 25,7 mmol, 1,2 echiv.) în toluen (40 ml) a fost încălzit la 130°C peste noapte într-un balon etanș. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei

35 roșu (3,27 g, 10,1 mmol, 47%).

LC/MS (C₁₆H₁₈Cl₂N₂O) 325 [M+H]⁺; RT 2,32 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

40 **Etapă D: 4-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)butan-1-ol**

La o soluție de produs din Etapa C (3,27 g, 10,1 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (50 ml), răcită într-o baie de apă cu gheață, s-a adăugat trichlorură de bor (1M în diclormetan; 50,3 ml, 50,3 mmol, 5 echiv.) prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitată timp de 1 oră. Reacția a fost răcită la 0°C, stinsă prin adăugarea de metanol și concentrată *in vid*. Reziduul

45 a fost împărțit între diclormetan (100 ml) și bicarbonat de sodiu apos saturat (150 ml), iar faza organică a fost spălată cu saramură (150 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 80% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (2,21 g, 9,4 mmol, 94%).

50 **LC/MS** (C₉H₁₂Cl₂N₂O) 235 [M+H]⁺; RT 1,36 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapă E: 4-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)butanal

55 Un balon uscat în cuptor a fost încărcat cu dimetil sulfoxid (1,6 ml, 22,6 mmol, 2,4 echiv.) și diclormetan (60 ml) și amestecul a fost răcit la -78°C. S-a adăugat, în picături, clorură de oxalil (2M în diclormetan; 7,05 ml, 14,1 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. S-a adăugat prin picurare o soluție de produs din Etapa D (2,21 g, 9,4 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (20 ml) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. S-a adăugat trietilamină (7,84 ml, 56,4 mmol, 6 echiv.) și amestecul a fost lăsat

să se încălzească la 0°C timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu apă (50 ml), diluată cu bicarbonat de sodiu apos saturat (50 ml) și extrasă cu diclormetan (2 x 200 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (6,58 g, 6,78 mmol, 72%).

LC/MS (C₉H₁₀Cl₂N₂O) 233 [M+H]⁺; RT 1,51 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapă F: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[[4-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)butil]amino]piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa E (1,04 g, 4,45 mmol, 1 echiv.) și produsul din Exemplul 24, Etapa A (1,93 g, 4,89 mmol, 1,1 echiv.) în metanol (30 ml) și acid acetic (10 ml) s-a adăugat cianoborohidru de sodiu (559 mg, 8,89 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost stinsă cu hidroxid de sodiu apos 1 N (50 ml) și extrasă cu acetat de etil (3 x 50 ml). Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă albă (1,71 g, 2,8 mmol, 63%).

LC/MS (C₃₂H₄₀Cl₂N₆O₂) 611 [M+H]⁺; RT 2,65 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă G: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H, 9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa F (646 mg, 1,06 mmol, 1 echiv.) în *alfa,alfa,alfa*-trifluorotoluen (6 ml) s-a adăugat carbonat de cesiu (1,03 g, 3,17 mmol, 3 echiv.) și XantPhos Pd G3 (50,1 mg, 0,05 mmol, 0,05 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui solid alb murdar (119 mg, 0,21 mmol, 20%).

LC/MS (C₃₂H₃₉ClN₆O₂) 575 [M+H]⁺; RT 2,66 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă 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}piridin-2-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa G (119 mg, 0,21 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol, (62,2 mg, 0,41 mmol, 2 echiv.) și *N,N*-diizopropiletilamină (108 µL, 0,62 mmol, 3 echiv.) în 1,4-dioxan (8 ml) s-a adăugat JosiPhos (19,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un tub etanș la 150°C timp de 72 de ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, apoi a fost diluată cu acetat de etil (20 ml), spălată cu saramură (25 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului brut dorit sub formă de gumă galbenă (49 mg, 0,07 mmol, 34%) care a fost utilizat direct în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

LC/MS (C₃₉H₄₄N₈O₂S) 690 [M+H]⁺; RT 2,81 (LCMS-V-C)

Etapă I: Acid 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}piridin-2-carboxilic

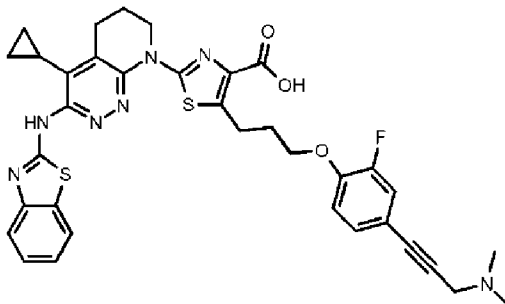
La o soluție de produs din Etapa H (49 mg, 0,07 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (15 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (44,8 mg, 1,07 mmol, 15 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Purificarea prin

cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 4,3g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (6,24 mg, 0,01 mmol, 13%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₄₁N₈O₂S: 661,3073, găsit 661.3097

5

Exemplul 30: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-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-carboxilic



10

Etapa A: terț-butil[(5-ciclopropilpent-4-in-1-il)oxi]dimetilsilan

La o soluție de ciclopropilacetilenă (8 ml, 94,5 mmol, 1,1 echiv.) în tetrahidrofuran (200 ml), răcită la -78°C, s-a adăugat n-butil-litiu (2,0 M în hexani; 47,3 ml, 94,5 mmol, 1,1 echiv.) amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 2,5 ore. S-a adăugat 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinonă (12 ml, 98,8 mmol, 1,15 echiv.) și după 15 min a fost adăugat (3-bromopropoxi)-terț-butildimetilsilan (15 ml, 85,9 mmoli, 1 echiv.) prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și clorură de amoniu apoasă saturată, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0-6% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsul brut dorit sub formă de ulei limpede (8,62 g, 36,2 mmol, 42%) care a fost utilizat direct în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

15

20

Etapa B: 5-ciclopropilpent-4-in-1-ol

La o soluție de produs din Etapa A (8,62 g, 36,2 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (150 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran; 39,8 ml, 39,8 mmol, 1,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată *in vid*, împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (2,14 g, 17,2 mmol, 48%).

25

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa C: 2-[(terț-butoxicarbonil)(5-ciclopropilpent-4-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de 2-[(terț-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil (3,13 g, 11,5 mmol, 1 echiv.) și produsul din Etapa B (2,14 g, 17,2 mmol, 1,5 echiv.) în tetrahidrofuran (80 ml) s-a adăugat trifenilfosfină pe suport de polimer (4,52 g, 17,23 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost răcit la 0°C și s-a adăugat azodicarboxilat de dietil (2,73 ml, 17,2 mmol, 1,5 echiv.) în picături, amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclorometan și apă, separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid incolor (3,86 g, 10,2 mmol, 89%).

40

45

LC/MS (C₁₉H₂₆N₂O₄S) 379 [M+H]⁺; RT 2,60 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 4,28 (q, 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).

Etapa D: 2-{3-clor-4-ciclopropil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa C (3,86 g, 10,2 mmol, 1 echiv.) în toluen (120 ml) s-a adăugat 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (1,54 g, 10,2 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit într-un balon etanș la 130°C timp de 24 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit (677 mg, 1,86 mmol, 18%).

LC/MS (C₁₆H₁₇ClN₄O₂S) 365 [M+H]⁺; RT 2,18 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, TFA adăugat/DMSO-d₆) 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-carboxilat de etil

Într-un tub sigilat uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapa D (627 mg, 1,72 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (387 mg, 2,58 mmol, 1,5 echiv.) *N,N*-diizopropiletilamină (0,9 ml, 5,16 mmol, 3 echiv.) și 1,4-dioxan (22 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min), apoi a fost adăugat Josiphos Pd G3 (162 mg, 0,17 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 20 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (261 mg, 0,55 mmol, 32%).

LC/MS (C₂₃H₂₂N₆O₂S₂) 479 [M+H]⁺; RT 2,44 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, TFA adăugat/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-ciclo propil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa E (1,47 g, 3,07 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (240 ml) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (1,61 ml, 9,21 mmol, 3 echiv.) și după 5 min amestecul a fost răcit la 0°C și s-au adăugat 4-(dimetilamino)piridină (75,1 mg, 0,61 mmol, 0,2 echiv.) și clorură de 2-(trimetilsilil)etoximetil (1,62 ml, 9,21 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi a fost împărțită între diclormetan și saramură, separată (separator de fază PTFE) și faza organică a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (1,36 g, 2,23 mmol, 73%).

LC/MS (C₂₉H₃₆N₆O₃Si₂) 609 [M+H]⁺; RT 2,96 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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-ciclo propil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-brom-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa F (1,36 g, 2,23 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (40 ml) s-a adăugat *N*-bromosuccinimidă (596 mg, 3,35 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și saramură, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (1,43 g, 2,08 mmol, 93%).

LC/MS (C₂₉H₃₅BrN₆O₃Si₂) 689 [M+H]⁺; RT 3,17 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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-[(terț-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-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-carboxilat de etil

La un balon sigilat uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapa G (1,43 g, 2,08 mmol, 1 echiv.), ester de pinacol al acidului (E)-3-(terț-butildimetilsililoxi)propen-1-il-boronic (0,82 ml, 2,5 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (862 mg, 6,24 mmol, 3 echiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) (170 mg, 0,21 mmol, 0,1 echiv.), tetrahidrofuran (60 ml) și apă (20 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C timp de 1,5 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (1,05 g, 1,35 mmol, 65%).

LC/MS (C₃₈H₅₄N₆O₄Si₂S₂) 779 [M+H]⁺; RT 1,66 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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), 0,82 - 0,89 - 0. (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,10 (s, 9H).

Etapa I: 5-{3-[(terț-butildimetilsilil)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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa H (1,05 g, 1,35 mmol, 1 echiv.) în acetat de etil (60 ml) s-a adăugat oxid de platină (IV) (91,8 mg, 0,4 mmol, 0,3 echiv.) sub atmosferă de azot. Vasul a fost evacuat și umplut înapoi cu azot (x3), apoi evacuat, plasat sub o atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă timp de 2 zile. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu acetat de etil și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă limpede (913 mg, 1,17 mmol, 87%).

LC/MS (C₃₈H₅₆N₆O₄Si₂S₂) 781 [M+H]⁺; RT 1,71 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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).

Etapa 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-hidroxi propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa I (819 mg, 1,05 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (18 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran; 1,15 ml, 1,15 mmol, 1,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în diclorometan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (650 mg, 0,97 mmol, 93%).

LC/MS (C₃₂H₄₂N₆O₄Si₂S₂) 667 [M+H]⁺; RT 2,85 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapa K: 5-(3-clorpropil)-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-carboxilat de etil

Produsul din Etapa J (291 mg, 0,44 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în clorură de tionil (10 ml) și agitat la temperatura ambiantă timp de 8 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi s-a împărțit între diclorometan și saramură, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă portocalie (147 mg, 0,21 mmol, 49%).

LC/MS (C₃₂H₄₁ClN₆O₃Si₂) 685 [M+H]⁺; RT 3,15 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapa 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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din **Prepararea 4b** (53,9 mg, 0,28 mmol, 1,3 echiv.) în dimetilformamidă (30 ml) s-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60%; 21,5 mg, 0,54 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 2 min. S-a adăugat o soluție de produs din Etapa K (147 mg, 0,21 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (10 ml) și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 1,5 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 5% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (145 mg, 0,17 mmol, 80%).

LC/MS (C₄₃H₅₂FN₇O₄Si₂) 842 [M+H]⁺; RT 2,76 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (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), -0,10 (s, 9H).

Etapa 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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa L (175 mg, 0,21 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (6 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (6 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 7,5 ore. Reacția a fost diluată cu diclormetan, răcită la 0°C și neutralizată cu hidroxid de sodiu apos 2N. Faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (16 mg, 0,02 mmol, 11%).

LC/MS (C₃₇H₃₈FN₇O₃S₂) 712 [M+H]⁺; RT 2,18 (LCMS-V-C)

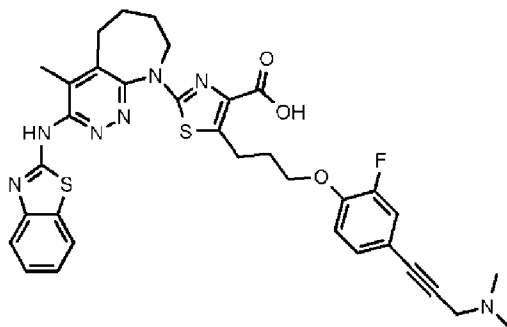
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 4,30 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (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).

Etapa N: Acid 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-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa M (16 mg, 0,02 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (9,43 mg, 0,22 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid* și reziduul a fost triturat în apă apoi în dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (10,4 mg, 0,02 mmol, 68%), sub formă de sare de litiu.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₅FN₇O₃S₂: 684,2227, găsit 684,2223.

Exemplul 31: Acid 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-carboxilic



Etapă 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-carboxilat de etil

La o soluție din Exemplul 25 (4,97 g, 10,7 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (180 ml) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (5,57 ml, 32 mmol, 3 echiv.). După 5 minute, amestecul a fost răcit la 0°C și s-au adăugat 4-(dimetilamino)piridină (260 mg, 2,13 mmol, 0,2 echiv.) și clorură de 2-(trimetilsilil)etoximetil (5,61 ml, 32 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid*, împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (5,21 g, 8,73 mmol, 82%).

LC/MS (C₂₈H₃₆N₆O₃Si₂) 597 [M+H]⁺; RT 2,87 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă B: 5-brom-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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapă A (5,21 g, 8,73 mmol, 1 echiv.) în diclorometan (100 ml) s-a adăugat *N*-bromosuccinimidă (1,71 g, 9,6 mmol, 1,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclorometan și tiosulfat de sodiu apos 10%, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (5,23 g, 7,74 mmol, 89%).

LC/MS (C₂₈H₃₅BrN₆O₃Si₂) 677 [M+H]⁺; RT 3,08 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă C: 5-[(1E)-3-[(terț-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-carboxilat de etil

La un balon sigilat uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapă B (5,23 g, 7,74 mmol, 1 echiv.), ester pinacol al acidului (*E*)-3-(terț-butildimetilsililoxi)propen-1-il-boronic (3,04 ml, 9,29 mmol, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (3,21 g, 23,2 mmol, 3 echiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) (632 mg, 0,77 mmol, 0,1 echiv.), tetrahidrofuran (150 ml) și apă (50 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 120°C timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei portocaliu (5,17 g, 6,74 mmol, 87%).

LC/MS (C₃₇H₅₄N₆O₄Si₂) 767 [M+H]⁺; RT 1,60 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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 - 2,7 (m, 2,78) 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).

Etapă D: 5-{3-[(*terț*-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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa C (5,17 g, 6,74 mmoli, 1 echiv.) în acetat de etil (120 ml) s-a adăugat oxid de platină (IV) (459 mg, 2,02 mmoli, 0,3 echiv.) sub atmosferă de azot. Vasul a fost evacuat și umplut cu azot (x3), apoi evacuat, plasat sub atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă timp de 2 zile. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu acetat de etil și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei portocaliu (4,46 g, 5,8 mmol, 86%).

LC/MS (C₃₇H₅₆N₆O₄Si₂S₂) 769 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă E: 5-(3-hidroxiopropil)-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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa D (4,46 g, 5,8 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (150 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran, 8,7 ml, 8,7 mmol, 1,5 echiv) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă bej (2,63 g, 4,02 mmol, 69%).

LC/MS (C₃₁H₄₂N₆O₄Si₂S₂) 655 [M+H]⁺; RT 2,77 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă F: 5-(3-clorpropil)-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-carboxilat de etil

Produsul din Etapa E (1,35 g, 2,06 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în clorură de tionil (20 ml) și agitat la temperatura ambiantă timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid*, apoi s-a împărțit între diclormetan și saramură, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (989 mg, 1,47 mmol, 71%).

LC/MS (C₃₁H₄₁ClN₆O₃Si₂S₂) 673 [M+H]⁺; RT 3,02 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (q, 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).

Etapă G: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorfenoxi}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-carboxilat etil

La o soluție de produs din **Prepararea 4b** (369 mg, 1,91 mmol, 1,3 echiv.) în dimetilformamidă (150 ml) s-a adăugat hidrură de sodiu (147 mg, 3,67 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 2 min. S-a adăugat o soluție de produs din Etapa F (989 mg, 1,47 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (50 ml) și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 1,5 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie

automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 5% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (728 mg, 0,88 mmol, 60%).

LC/MS ($C_{42}H_{52}FN_7O_4Si_2$) 830 $[M+H]^+$; RT 2,61 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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 (q, $J = 7,1$ 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).

Etapa 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-fluorofenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa G (728 mg, 0,88 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (18 ml) s-a adăugat etilendiamină (176 μ L, 2,63 mmol, 3 echiv.) și fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran; 2,64 ml, 2,63 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 24 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă și faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (224 mg, 0,32 mmol, 37%).

LC/MS ($C_{36}H_{38}FN_7O_3S_2$) 700 $[M+H]^+$; RT 2,05 (LCMS-V-C)

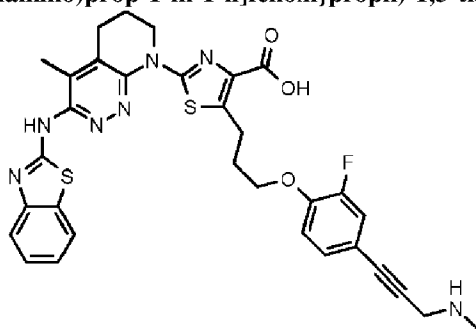
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,17 (t, $J = 7,6$ 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).

Etapa I: Acid 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-fluor fenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa H (224 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (15 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (134 mg, 3,2 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid* și reziduul a fost triturat cu apă, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (202 mg, 0,3 mmol, 94%), sub formă de sare de litiu.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2227, găsit 672,225.

Exemplul 32: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-{3-[4-(3-{[(*tert*-butoxi)carbonil](metil)amino}prop-1-in-1-il)-2-fluor fenoxilpropil]-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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din **Prepararea 3g** (500 mg, 0,78 mmol, 1 echiv.) în toluen (15 ml) s-a adăugat produsul din **Prepararea 4c** (327 mg, 1,17 mmol, 1,5 echiv.), urmată de trifenilfosfină (307 mg, 1,17 mmol, 1,5 echiv.) și azodicarboxilat de diizopropil (230 μ L, 1,17 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de

etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de spumă aproape albă (715 mg, 0,79 mmol, >100%).

LC/MS ($C_{45}H_{56}FN_7O_6SiS_2$) 902 [M+H]⁺; RT 1,46 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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).

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-{2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (1,67 g, 1,85 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (17 ml) s-a adăugat acid fluorhidric-piridină (3,22 ml, 37 mmol, 20 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 2 h. Reacția a fost împărțită între 3:1 diclormetan/izopropanol și hidroxid de sodiu apos 2N, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub forma unui solid galben (1,02 g, 1,52 mmol, 82%).

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 [M+H]⁺; RT 2,06 (LCMS-V-C)

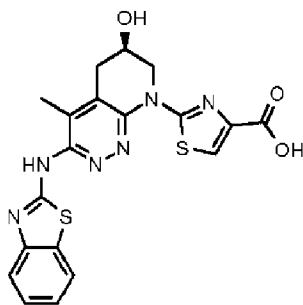
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (1,02 g, 1,52 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (50 ml) a fost adăugat hidroxid de litiu monohidrat (637 mg, 15,2 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 110°C peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% amoniac metanolic 0,7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu acetonitril, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (657 mg, 1,02 mmol, 67%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$: 644,1914, găsit 644,1930.

Exemplul 33: Acid 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-carboxilic



Etapa A: (4S)-3-[2-(benziloxi)acetil]-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-onă

La o soluție de (S)-4-izopropil-2-oxazolidinonă (10 g, 77,4 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (200 ml) s-a adăugat lent hidruură de sodiu (dispersie 60%; 3,72 g, 92,9 mmol, 1,2 echiv.) la 0°C. După 1 oră, s-a adăugat prin picurare clorură de benziloxiacetil (12,8 ml, 81,3 mmol, 1,05 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă prin adăugarea în picături de clorură de amoniu apoasă saturată (20 ml) la 0°C și extrasă cu acetat de etil (250 ml). Extractul organic a fost spălat succesiv cu apă (250 ml) și saramură (2 x 250 ml), uscat (sulfat de magneziu) și concentrat *in vid*. Solidele au fost suspendate în heptan (250 ml) și au fost agitate energic timp de 1 oră, apoi filtrate, spălate cu heptan (2 x 100 ml) și uscate sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de pulbere albă (19,9 g, 71,7 mmol, 93%).

LC/MS ($C_{15}H_{19}NO_4$) 278 [M+H]⁺; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (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).

Etapa B: (4S)-3-[(2R)-2-(benziloxi)hex-4-inoil]-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-onă

5 La o soluție de produs din Etapa A (8,7 g, 31,4 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (350 ml), răcit la -78°C, s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de sodiu (1M în tetrahidrofuran; 47,1 ml, 47,1 mmol, 1,5 echiv.) prin picurare și amestecul a fost agitat timp de 1 oră la această temperatură. S-a adăugat prin picurare o soluție de 1-iodobut-2-ina (16,9 g, 94,1 mmol, 3 echiv.) în tetrahidrofuran (30 ml) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la -40°C și a fost agitat timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (200 ml), împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată succesiv cu apă și saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (4,17 g, 12,7 mmol, 40%).

15 **LC/MS** (C₁₉H₂₃NO₄) 330 [M+H]⁺; RT 1,31 (LCMS-V-B1PsNeg)

¹H RMN (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).

20 **Etapa C: (2R)-2-(benziloxi)hex-4-in-1-ol**

La o soluție răcită a produsului din Etapa B (4,17 g, 12,7 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (45 ml) s-a adăugat o soluție de borohidru de sodiu (623 mg, 16,5 mmol, 1,3 echiv.) în apă (12 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (100 ml) și împărțită între acetat de etil și apă. Faza organică a fost spălată succesiv cu apă și saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei incolor (2,01 g, 9,84 mmol, 78%).

25 ¹H RMN (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).

Etapa D: {[2R)-2-(benziloxi)hex-4-in-1-il]oxi}(tert-butil)difenilsilan

La o soluție răcită a produsului din Etapa C (2,01 g, 9,84 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (50 ml) s-a adăugat imidazol (1,34 g, 19,7 mmol, 2 echiv.) și tert-butil(clor)difenilsilan (5,12 ml, 19,7 mmol, 2 echiv.) prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de 4 ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă 2M și împărțită între diclormetan și apă. Faza organică a fost spălată succesiv cu apă și saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei incolor (3,66 g, 8,27 mmol, 84%).

40 **LC/MS** (C₂₉H₃₄O₂Si) ionizare slabă; RT 1,73 (LCMS-V-B1P0sNeg)

¹H RMN (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).

45 **Etapa E: 4-[(2R)-2-(benziloxi)-3-[(tert-butildifenilsilil)oxi]propil]-3,6-diclor-5-metilpiridazină**

O soluție de 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (4,99 g, 33,1 mmol, 4 echiv.) și produsul din Etapa D (3,66 g, 8,27 mmol, 1 echiv.) în toluen (50 ml) a fost încălzit într-un balon etanș la 150°C peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei portocaliu strălucitor (3,76 g, 6,65 mmol, 80%).

LC/MS (C₃₁H₃₄Cl₂N₂O₂Si) 566 [M+H]⁺; RT 1,72 (LCMS-V-B1)

55 ¹H RMN (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).

Etapa F: (2R)-2-(benziloxi)-3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propan-1-ol

La o soluție de produs din Etapa E (3,76 g, 6,65 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (25 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran; 7,31 ml, 7,31 mmol, 1,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost diluată cu acetat de etil (100 ml), spălată succesiv cu apă (150 ml), bicarbonat de sodiu apos saturat (150 ml) și saramură (2 x 100 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 80% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid portocaliu (1,68 g, 5,14 mmol, 77%).

LC/MS (C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₂) 327 [M+H]⁺; RT 1,06 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (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).

Etapa G: **2-[(2R)-2-(benziloxi)-3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o soluție de produs din Etapa F (1,68 g, 5,14 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (55 ml) s-a adăugat trifenilfosfină (2,7 g, 10,3 mmol, 2 echiv.) și etil 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilat (1,68 g, 6,16 mmol, 1,2 echiv.), urmat de azodicarboxilat de diizopropil (2,02 ml, 10,3 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă și faza organică a fost spălată succesiv cu apă și saramură (2 x 50 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Materialul a fost dizolvat în diclormetan (30 ml) și s-a adăugat acid trifluoracetic (7,87 ml, 103 mmol, 20 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost diluată și neutralizată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, straturile au fost separate și faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan (3 x 100 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (150 ml), uscate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 80% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (1,94 g, 4,02 mmol, 78%).

LC/MS (C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₃S) 482 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (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).

Etapa H: **2-[(6R)-6-(benziloxi)-3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La o soluție de produs din Etapa G (2,09 g, 4,34 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (130 ml) s-a adăugat carbonat de potasiu (1,2 g, 8,68 mmol, 2 echiv.) și iodură de cupru (I) (827 mg, 4,34 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 10 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil (3 x 60 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 50 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 130g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid maro pal (0,7 g, 1,58 mmol, 36%).

LC/MS (C₂₁H₂₁ClN₄O₃S) 446 [M+H]⁺; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa I: **2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(benziloxi)-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil**

La un balon sigilat uscat în cuptor s-a adăugat produsul din Etapa H (700 mg, 1,57 mmol, 1 echiv.), 2-aminobenzotiazol (473 mg, 3,15 mmol, 2 echiv.), *N,N*-diizopropiletilamină (0,82 ml, 4,72 mmol, 3 echiv.), JosiPhos Pd G3 (291 mg, 0,31 mmol, 0,2 echiv.) și 1,4-dioxan (17,5 ml) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 100°C timp de 3 zile. Reacția a fost împărțită între bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil, faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 80 ml), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (70 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (548 mg, 0,98 mmol, 62%).

LC/MS (C₂₈H₂₆N₆O₃S₂) 559 [M+H]⁺; RT 1,03 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (br s, 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).

5 **Etapa 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-carboxilat de etil

La o soluție răcită a produsului din Etapa I (548 mg, 0,98 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (30 ml) s-a adăugat prin picurare triclorigen de bor (1 M în diclormetan; 4,9 ml, 4,9 mmol, 5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Reacția a fost răcită la 0-5°C și stinsă cu metanol (5 ml). S-a adăugat mai mult metanol (5 ml) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1,5 ore. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 43g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (328 mg, 0,7 mmol, 71%).

LC/MS (C₂₁H₂₀N₆O₃S₂) 469 [M+H]⁺; RT 0,71 (LCMS-V-B2)

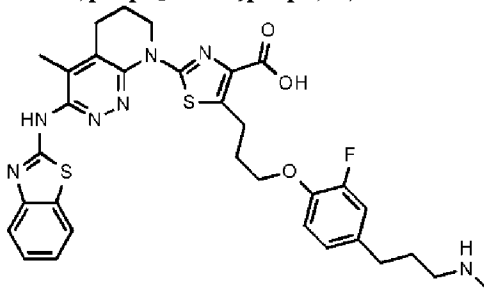
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 3,08 - 2,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20 **Etapa K:** Acid 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-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa J (60 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (10 ml) s-a adăugat o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (10,8 mg, 0,26 mmol, 2 echiv.) în apă (2 ml) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 2 ore. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană RediSep C18 13g) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea unui solid galben. Solidul a fost dizolvat în metanol, apoi încărcat pe un cartuș PE-AX umed cu metanol (10 g), spălat succesiv cu metanol și diclormetan, eluat cu acid formic 10% în diclormetan și concentrat *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de solid galben (11,4 mg, 0,03 mmol, 20%), sub formă de sare de acid formic.

30 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₁₇N₆O₃S₂: 441,0804, găsit 441,0827.

Exemplul 34: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}-5-{3-(2-fluor-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi)propil}-1,3-tiazol-4-carboxilic



35 **Etapa A:** 5-{3-[4-(3-[(tert-butoxi)carbonil](metilamino)propil)-2-fluorfenoxi] 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-carboxilat de etil

La o soluție din Exemplul 32, Etapa A (447 mg, 0,5 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (11 ml) s-a adăugat oxid de platină (IV) (22,5 mg, 0,1 mmol, 0,2 echiv.) sub atmosferă de azot. Vasul a fost evacuat și umplut înapoi cu azot (x3), apoi evacuat, plasat sub atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă timp de 24 de ore. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu acetat de etil și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de izo-heptan la 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (424 mg, 0,47 mmol, 94%).

45 **LC/MS** (C₄₅H₆₀N₇O₆Si₂) 906 [M+H]⁺; RT 1,45 (LCMS-V-B2)

50 ¹H RMN (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).

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-{2-fluor-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (424 mg, 0,47 mmol, 1 echiv.) în acetonitril (6 ml) s-a adăugat acid fluorhidric-piridină (0,81 ml, 9,36 mmol, 20 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 3 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și hidroxid de sodiu apos 2N, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (147 mg, 0,22 mmol, 47%).

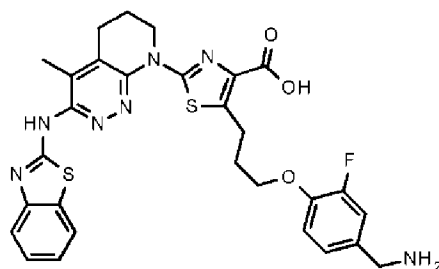
LC/MS (C₃₄H₃₈FN₇O₃S₂) 676 [M+H]⁺; RT 2,06 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapa C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluor-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (147 mg, 0,22 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (15 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (91,3 mg, 2,18 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu acetonitril, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (83,8 mg, 0,13 mmol, 60%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₅FN₇O₃S₂: 648,2227, găsit 648,2246.

Exemplul 35: Acid 5-{3-[4-(aminometil)-2-fluorfenoxi]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-carboxilic**Etapa A: 5-[3-(4-ciano-2-fluorfenoxi)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-carboxilat de etil**

La o soluție de produs din **Prepararea** 3 g (200 mg, 0,31 mmol, 1 echiv.) în toluen (6 ml) s-a adăugat 3-fluor-4-hidroxibenzonitril (64,2 mg, 0,47 mmol, 1,5 echiv), urmat de trifenilfosfină (123 mg, 0,47 mmol, 1,5 echiv.) și azodicarboxilat de diizopropil (92,2 μL, 0,47 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 50% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (207 mg, 0,27 mmol, 87%).

LC/MS (C₃₇H₄₂FN₇O₄Si₂) 760 [M+H]⁺; RT 3,00 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapa B: 5-[3-[4-(aminometil)-2-fluorfenoxi]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-carboxilat de etil

¹H RMN (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 (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).

La o soluție de produs din Etapa B (94 mg, 0,12 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (5 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1M în tetrahidrofuran, 0,74 ml, 0,74 mmol, 6 echiv.) și etilendiamină (49,3 μ L, 0,74 mmol, 6 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (29 mg, 0,05 mmol, 37%).

¹H RMN (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).

La o soluție de produs din Etapa C (29 mg, 0,05 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (19,2 mg, 0,46 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (3,0 mg, 4,89 μ mol, 28%).

HRMS-ESI (m/z) [$M+H$] $^{+}$ calculat pentru $C_{29}H_{29}FN_7O_3S_2$: 606,1757, găsit 606,1782.

CN(C)CCCC1=CC=C(OC2=CC=C(C(=C2)C(=O)O)N3C=NC4C(=C3)N5C(=C4)N=CN5C6C(=C(C)C=C6N7C=CC8C=CC=CC=C7S8)C3=CC=CC=C3)C=C1

La o soluție de produs din **Prepararea 3g** (1 g, 1,56 mmol, 1 echiv.) în toluen (30 ml) s-a adăugat produsul din **Prepararea 4b** (452 mg, 2,34 mmol, 1,5 echiv.), urmată de trifenilfosfină (614 mg, 2,34 mmoli, 1,5 echiv.) și azodicarboxilat de diizopropil (461 μ L, 2,34 mmoli, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *iso*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă maro (1,16 g, 1,42 mmol, 91%).

LC/MS ($C_{41}H_{50}FN_7O_4Si_2$) 816 $[M+H]^+$; RT 2,70 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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 (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).

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-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (262 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (10 ml) s-a adăugat etilendiamină (21,4 μ L, 0,32 mmol, 1 echiv.) și fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran, 0,96 ml, 0,96 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 70°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 6% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (114 mg, 0,17 mmol, 52%).

LC/MS ($C_{35}H_{36}FN_7O_3S_2$) 686 $[M+H]^+$; RT 2,08 (LCMS-V-C)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (br s, 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).

Etapa 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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa B (119 mg, 0,17 mmol, 1 echiv.) în acetat de etil (40 ml) s-a adăugat oxid de platină (IV) (7,88 mg, 0,03 mmol, 0,2 echiv.) sub atmosferă de azot și vasul a fost evacuat și umplut cu azot (x3), apoi evacuat, plasat sub atmosferă de hidrogen și agitat la temperatura ambiantă timp de 3 zile. Reacția a fost filtrată prin celită, eluată cu acetat de etil și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (55 mg, 0,08 mmol, 46%).

LC/MS ($C_{35}H_{40}FN_7O_3S_2$) 690 $[M+H]^+$; RT 2,10 (LCMS-V-C)

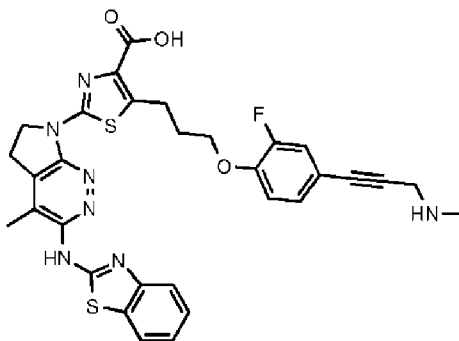
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44 (br s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 4,09 (t, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 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).

Etapa D: Acid 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-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa C (55 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (33,5 mg, 0,8 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient 0 - 20% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu acetonitril, filtrat și uscat *sub vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (32,8 mg, 0,05 mmol, 62%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{33}H_{37}FN_7O_3S_2$: 662,2383, găsit 662,2402.

Exemplul 37: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-5,6-dihidropirol-2,3-c]piridazin-7-il}-5-[3-[2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-[terț-butoxicarbonil-[2-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)etil]amino]-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 5,18 g de compus din **Prepararea 1a** (Etapa D) (9,6 mmol, 1,0 echiv.) sub formă de carbatat adecvat și 2,0 g de compus din **Prepararea 2c** (9,6 mmoli, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat, s-au obținut 5,6 g de produs dorit (randament 80%).

Etapa B: 2-[2-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)etilamino]-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Deprotejarea cu Procedura Generală HFIP** plecând de la 5,65 g de produs din **Etapa A** sub formă de arbatat adecvat, s-au obținut 2,9 g de produs dorit (60%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₁Cl₂FIN₄O₃S: 624,9734, găsit 624,9740.

Etapa C: 2-(3-clor-4-metil-5,6-dihidropirol[2,3-*c*]piridazin-7-il)-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilat de metil

O suspensie de 3,0 g de produs din **Etapa B** (4,79 mmol, 1 echiv.) și 1,85 g carbonat de cesiu (9,59 mmol, 2 echiv.) au fost agitate la 80°C timp de 3 ore în 25 ml 1,4-dioxan anhidru, în timp ce s-a observat conversia completă. Amestecul de reacție a fost evaporat direct pe *Celită*, și apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM-MeOH ca eluanți pentru a obține 2,64 g de produs dorit (randament 93%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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); ¹³C RMN (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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClFIN₄O₃S: 588,9967, găsit 588,9959.

Etapa D: 5-[3-[4-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-5,6-dihidropirol[2,3-*c*]piridazin-7-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Un balon cu fund rotund, cu un singur gât, uscat în cuptor de 100 ml, a fost echipat cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE și prevăzut cu un condensator de reflux. S-a încărcat cu 2,6 g produs din **Etapa C** (4,48 mmol, 1 echiv.), 1,51 g terț-butil N-metil-N-prop-2-inil-carbatat (8,96 mmol, 2 echiv.) și 4 ml DIPEA, apoi s-au adăugat 16 ml THF anhidru și sistemul a fost spălat cu argon. După 5 minute de agitare în atmosferă inertă s-au adăugat 42 mg mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,224 0,05 mmol, 0,05 echiv.) și 79 mg (0,224 mmol, 0,05 echiv.). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit până la 60°C și agitat la această temperatură timp de 2 ore pentru a ajunge la conversia completă. La amestecul de reacție a fost adăugat *Celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând Heptan-EtOAc ca eluanți pentru a se obține 1,88 g de produs dorit (randament 67%).

Etapa E: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-5,6-dihidropirol[2,3-*c*]piridazin-7-il]-5-[3-[4-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

O fiolă de 4 ml uscată în cuptor, echipată cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE, a fost încărcată cu 80 mg de produs de la **Etapa D** (0,127 mmol, 1,0 echiv.), 28 mg 1,3-benzotiazol-2-amină (0,19 mmol, 1,5 echiv.) și 113 μL DIPEA (0,635 mmol, 5 echiv.) suspendate în 0,5 ml 1,4-dioxan anhidru. Amestecul rezultat a fost spălat cu azot și apoi s-au adăugat 11 mg Pd₂(dba)₃ (0,012 14 mmol, 0,024 mmol, 0,2 echiv.). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la 120°C și a fost agitat la acea temperatură timp de 2 ore, când reacția a atins conversia completă. Amestecul de reacție a fost

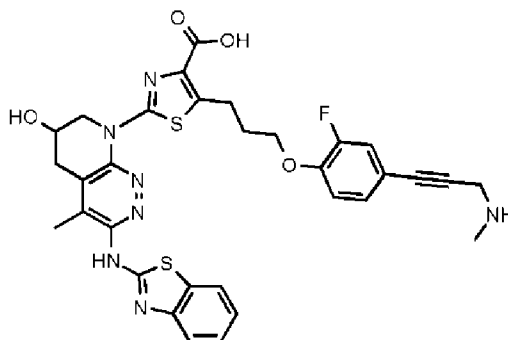
evaporat direct la *Celită*, și apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan-EtOAc ca eluanți pentru a se obține 65 mg de produs dorit (randament 68%).

Etapa F: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-5,6-dihidropirol[2,3-c] piridazin-7-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotezare și hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa E* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₁H₂₉FN₇O₃S₂: 630,1752, găsit 630,1755.

Exemplul 38: Acid 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-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic (enantiopur, din enantiomerul 2 din prepararea 2b, Etapa A)



Etapa A: 2-[terț-butoxicarbonil-[2-[terț-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-[4-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxilpropil]tiazol-4-carboxilat de metil (enantiopur, din enantiomerul 2 din Prepararea 2b, Etapa A)

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** începând de la 1,91 g produs din **Prepararea 1b** (3,4 mmol, 1,0 echiv.) sub formă de carbamat adecvat și 1,6 g produs din **Prepararea 2b** (3,4 mmol, 1,0 echiv.) sub formă de alcool adecvat, s-au obținut 2,2 g de produs dorit (randament 63%).

¹H RMN (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, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,03 (bs, 3H), 1,4 (s, 18H), 1,22 (m, 2H), 0,81 (s, 9H); ¹³C RMN (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, 16,198; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₅₂H₆₃Cl₂FN₅O₈SSi: 1034,3522, găsit 1034,3519.

Etapa B: 5-[3-[4-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[[2-[terț-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propil] amino]tiazol-4-carboxilat de metil (enantiopur, din enantiomerul 2 din Prepararea 2b, Etapa A)

Folosind **Deprotejarea cu procedura generală HFIPA** pornind de la produsul din *Etapa A* sub formă de carbamat adecvat, s-au obținut 1,6 g de produs dorit (randament 81%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (br, 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 (br., 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (cvint., 2H), 1,41 (s, 9H), 0,85 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺ calculat pentru C₄₇H₅₅Cl₂FN₅O₆SSi: 934,2997, găsit 934,2994.

Etapa C: 5-[3-[4-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[6-[terț-butil(difenil)silil]oxi-3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil (enantiopur, din enantiomerul 2 din Prepararea 2b, Etapa A)

O fiolă de 40 ml uscată în cuptor, echipată cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE, a fost încărcată cu 1,50 g de produs de la *Etapa B* (1,6 mmol, 1,0 echiv) dizolvate în 8 ml 1,4-dioxan, apoi s-au adăugat 620 mg carbonat de cesiu (3,2 mmol, 2,0 echiv) și 560 μL DIPEA (410 mg, 3,2 mmol, 2,0 echiv) și apoi s-au plasat sub o atmosferă inertă. După adăugarea a 110 mg Pd (AtaPhos)₂Cl₂ (0,16 mmoli, 0,10 echiv.) amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la 80°C și agitat la aceea temperatură timp de 30 min, când reacția a atins conversia completă. La amestecul de reacție s-a adăugat *Celită* și

substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 550 mg de produs dorit (randament 38%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆ 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); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺ calculat pentru C₄₇H₅₄ClF₅O₆SSi: 898,3231, găsit 898,3238.

Etapa D: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6-[tert-butil(difenil)silil]oxi-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxicarbonil(metil amino)prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil (enantiopur, din enantiomerul 2 din Prepararea 2b, Etapa A)

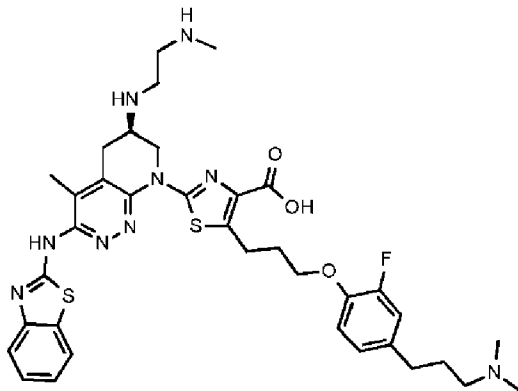
O fiolă de 4 ml uscată în cuptor, echipată cu o bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE, a fost încărcată cu 179 mg de produs de la Etapa C (0,2 mmoli, 1,0 echiv.), 60 mg 1,3-benzotiazol-2-amină (0,4 mmol, 2,0 echiv.) și 104 μL DIPEA (0,6 mmol, 3 echiv.) dizolvate în 1 ml DMF anhidru. Amestecul rezultat a fost spălat cu azot și apoi s-au adăugat 18 mg Pd₂(dba)₃ (0,02 mmol, 0,1 echiv.) și 23 mg XantPhos (0,04 mmol, 0,2 echiv.). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit până la 140°C și agitat la aceea temperatură timp de 30 de minute, când reacția a atins conversia completă. Amestecul de reacție a fost injectat direct pe o coloană de silicagel preconșionată și apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 50 mg de produs dorit (randament 24%).

Etapa E: Acid 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-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic (enantiopur, din enantiomerul 2 din Prepararea 2b, Etapa A)

Folosind Procedura generala de deprotezare și hidroliza pornind de la produsul din Etapa D ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₁FN₇O₄S₂: 660,1857, găsit 660,1847.

Exemplul 39: Acid 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[[2-(metil amino)etil]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(dimetil amino)propil]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: (4R)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil

La o soluție de terț-butil N-[(2R)-1,4-dihidroxi-2-metilbutan-2-il]carbammat (10,5 g, 51,2 mmol, 1 echiv.) în diclorometan (110 ml) s-a adăugat 2,2-dimetoxipropan (12,5 ml, 102 mmol, 2 echiv.) și acid p-toluensulfonic monohidrat (0,51 ml, 5,12 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost stinsă cu hidroxid de sodiu apos 0,2N (50 ml) și faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vacuo*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în *iso*-heptanul a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (5,13 g, 20,9 mmol, 41%).

¹H RMN (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).

Etapa B: (4R)-2,2-dimetil-4-(2-oxoetil)-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil

O soluție de produs din Etapa A (5,13 g, 20,9 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (100 ml) a fost răcită la 0°C. S-a adăugat *Periodinan Dess-Martin* (9,31 g, 22 mmoli, 1,05 echiv) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*.
 5 Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (3,23 g, 13,3 mmol, 64%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa C: (4R)-4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil

La o soluție de tetrabromometan (4,04 ml, 39,8 mmol, 3 echiv.) în diclormetan (65 ml) s-a adăugat o soluție de trifenilfosfină (20,9 g, 79,7 mmol, 6 echiv.) în diclormetan (100 ml) și amestecul a fost agitat pentru 10 min. La o soluție de produs din Etapa B (3,23 g, 13,3 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (60 ml) s-a adăugat trietilamină (16,6 ml, 120 mmol, 9 echiv.) și amestecul a fost răcit la 0°C. Prima soluție a fost adăugată în porțiuni, iar amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat și faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Reziduul a fost triturat cu dietil eter răcit, solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu dietil eter. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (1,77 g, 4,43 mmol, 33%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa D: (4R)-4-(but-2-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de terț-butil

La o soluție de produs din Etapa C (1,77 g, 4,43 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (40 ml), răcit la -78°C, s-a adăugat n-butil-litiu (2,5 M în hexani; 5,32 ml, 13,3 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 1 oră. S-a adăugat iodmetan (1,38 ml, 22,2 mmol, 5 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și s-a agitat peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și clorură de amoniu apoasă saturată, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0-15% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (1,04 g, 4,11 mmol, 93%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa E: N-[(2R)-1-hidroxihex-4-in-2-il]carbamat de terț-butil

La o soluție de produs din Etapa D (1,04 g, 4,11 mmol, 1 echiv.) în metanol (30 ml) s-a adăugat acid p-toluensulfonic monohidrat (0,08 ml, 0,82 mmol, 0,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 60% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (724 mg, 3,39 mmol, 83%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa F: N-[(2R)-1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]hex-4-in-2-il]carbamat de terț-butil

La o soluție de produs din Etapa E (724 mg, 3,39 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (30 ml) s-a adăugat imidazol (0,45 ml, 6,79 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost răcit la 0°C apoi s-a adăugat terț-butil(clor)difenilsilan (0,93 ml, 3,56 mmol, 1,05 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și clorură de amoniu apoasă saturată, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (1,67 g, 3,7 mmol, 109%).

LC/MS (C₂₇H₃₇NO₃Si) 352 [M-Boc]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapă G: N-((2R)-2-aminohex-4-in-1-il)oxi-(terț-butil)difenilsilan

La o soluție de produs din Etapa F (1,67 g, 3,7 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (35 ml), răcit la 0°C, s-a adăugat acid trifluoracetic (8,07 ml, 105 mmol, 28,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între diclormetan și hidroxid de sodiu apos 1 N (120 ml), iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (997 mg, 2,84 mmol, 77%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapă H: N-(2-((2R)-1-((terț-butildifenilsilil)oxi)hex-4-in-2-il)amino)etil)-N-metil carbammat de benzil

La o soluție de produs din Etapa G (997 mg, 2,84 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (24 ml) s-a adăugat o soluție de N-metil-N-(2-oxoetil)carbammat de benzil (647 mg, 3,12 mmol, 1,1 echiv.) în tetrahidrofuran (11,9 ml) și amestecul a fost răcit la 0°C. S-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (1,8 g, 8,51 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de 4 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și hidroxid de sodiu apos 1 N, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (1,46 g, 2,69 mmol, 95%).

LC/MS (C₃₃H₄₂N₂O₃Si) 543 [M+H]⁺; RT 2,34 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapă I: N-(2-((benziloxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-((2R)-1-((terț-butildifenil silil)oxi)hex-4-in-2-il)carbammat de benzil

La o soluție de produs din Etapa H (1,46 g, 2,69 mmol, 1 echiv.) în acetat de etil (30 ml) s-a adăugat o soluție de bicarbonat de sodiu (497 mg, 5,92 mmol, 2,2 echiv.) în apă (8,5 ml) și amestecul a fost răcit la 0°C apoi a fost adăugat cloroforniat de benzil (0,46 ml, 3,23 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și bicarbonat de sodiu apos saturat, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei limpede (1,75 g, 2,59 mmol, 96%).

LC/MS (C₄₁H₄₈N₂O₅Si) 677 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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).

Etapă J: N-(2-((benziloxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-((2R)-1-((terț-butildifenil silil)oxi)-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propan-2-il)carbammat de benzil

La o soluție de produs din Etapa I (1,75 g, 2,59 mmol, 1 echiv.) în toluen (35 ml) s-a adăugat 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazină (1,56 g, 10,3 mmol, 4 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 150°C într-un balon închis timp de 3 zile. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 40% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului brut dorit sub formă de gumă roșie (1,2 g, 1,5 mmol, 58%) care a fost utilizat direct în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

LC/MS (C₄₃H₄₈N₄O₅SiCl₂) 799 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B2)

Etapă K: N-(2-((benziloxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-((2R)-1-(3,6-dicloro-5-metil piridazin-4-il)-3-hidroxiopropan-2-il)carbammat de benzil

La o soluție de produs din Etapa J (1,2 g, 1,5 mmol, 1 echiv.) în metanol (55 ml) s-a adăugat clorură de acetyl (0,54 ml, 7,5 mmol, 5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 zile. Reacția a fost concentrată *in vid* apoi s-a împărțit între diclormetan și apă, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10%

metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului brut dorit sub formă de gumă de culoare portocalie (846 mg, 1,51 mmol, 100%) care a fost utilizat direct în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

LC/MS ($C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_5$) 561 $[M+H]^+$; RT 0,80 (LCMS-V-B2)

5 **Etapă L:** 2- $\{[(\text{terț-butoxi})\text{carbonil}]\text{amino}\}$ -5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluor fenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din **Prepararea 4d** (652 mg, 3,31 mmoli, 1,2 echiv.) în dimetilformamidă (15 ml), răcită la 0°C, s-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60%; 264 mg, 6,61 mmoli, 2,4 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 30 min. S-a adăugat o soluție a produsului din **Prepararea 1d** (1,17 g, 2,75 mmol, 1 echiv.) în dimetilformamidă (15 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 16% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă clară (431 mg, 0,87 mmol, 32%).

15 **LC/MS** ($C_{24}H_{34}FN_3O_5S$) 496 $[M+H]^+$; RT 1,81 (LCMS-V-C)
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (br s, 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).

20 **Etapă M:** 2- $\{[(2R)$ -2- $\{[(\text{benziloxi})\text{carbonil}]\{2-[(\text{benziloxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ etilamino}-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil] $\}$ amino}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorfenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa K (422 mg, 0,75 mmol, 1 echiv.) în toluen (25 ml) s-a adăugat produsul din Etapa L (431 mg, 0,87 mmol, 1,16 echiv.), urmat de trifenilfosfină (394 mg, 1,5 mmol, 2 echiv.) și di-*terț*-butil azodicarboxilat (346 mg, 1,5 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă portocalie (517 mg, 0,5 mmol, 66%).

30 **LC/MS** ($C_{51}H_{62}Cl_2FN_7O_9S$) 1040 $[M+H]^+$; RT 2,48 (LCMS-V-C)
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

40 **Etapă N:** 2- $\{[(2R)$ -2- $\{[(\text{benziloxi})\text{carbonil}]\{2-[(\text{benziloxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ etilamino}-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazină-4-il)propil] $\}$ amino}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorfenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa M (517 mg, 0,5 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (10 ml) s-a adăugat acid trifluoroacetic (4 ml, 52,2 mmol, 105 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost diluată cu diclormetan și răcită la 0°C și stinsă cu hidroxid de sodiu apos 1 N (60 ml), iar faza organică a fost spălată cu saramură, separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% amoniac metanolic 1N în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă portocalie (461 mg, 0,49 mmol, 99%).

45 **LC/MS** ($C_{46}H_{54}Cl_2FN_7O_7S$) 939 $[M+H]^+$; RT 2,16 (LCMS-V-C)
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

55 **Etapă O:** 2- $\{[(6R)$ -6- $\{[(\text{benziloxi})\text{carbonil}]\{2-[(\text{benziloxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ etilamino}-3-clor-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il] $\}$ -5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorfenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa N (461 mg, 0,49 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (10 ml) s-a adăugat carbonat de cesiu (320 mg, 0,98 mmol, 2 echiv.) și *N,N*-diizopropiletilamină (171 μ L, 0,98 mmol, 2 echiv.). Amestecul a fost barbotat cu azot (10 min), apoi s-a adăugat bis(di-*terț*-butil(4-

dimetilaminofenil)fosfin)dichloropaladiu(II) (34,8 mg, 0,05 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 12% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă portocalie (285 mg, 0,32 mmol, 64%).

LC/MS (C₄₆H₅₃ClFN₇O₇S) 902 [M+H]⁺; RT 2,32 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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, 4H), 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).

Etapa P: 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-[[benziloxi]carbonil](2-[[benziloxi]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-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa O (117 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (5 ml) s-a adăugat 2-aminobenzotiazol (39 mg, 0,26 mmol, 2 echiv.), N,N-diizopropiletilamină (67,9 μL, 0,39 mmol, 3 echiv.) și Josiphos Pd G3 (24 mg, 0,03 mmol, 0,2 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min) apoi încălzit la 140°C timp de 3 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 13g RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului brut dorit sub formă de gumă galbenă (23 mg, 0,02 mmol, 17%) care a fost utilizat direct în etapa ulterioară fără purificare ulterioară.

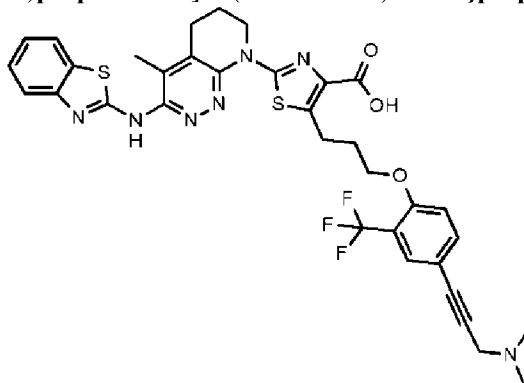
LC/MS (C₅₃H₅₈FN₉O₇S₂) 1017 [M+H]⁺; RT 2,43 (LCMS-V-C)

Etapa Q: Acid 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-fluorofenoxilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa P (23 mg, 0,02 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (0,5 ml) s-a adăugat acid clorhidric concentrat (1,5 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 zile. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține solidul dorit sub formă de solid de culoare galbenă (9,5 mg, 0,01 mmol, 57%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₄₅FN₉O₃S₂: 734,3071, găsit 734,3096.

Exemplul 40: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il-5-(3-{14-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-(trifluormetil) fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-{3-[4-brom-2-(trifluormetil)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-carboxilat de etil

La o soluție de produs din **Prepararea 3g** (200 mg, 0,31 mmol, 1 echiv.), 4-brom-2-(trifluormetil)fenol (100 mg, 0,41 mmol, 1,33 echiv.) și trifenilfosfină (123 mg, 0,47 mmol, 1,5 echiv.) în toluen (10 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 18 ore apoi concentrat *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (20 g silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% acetat

de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (265 mg, 0,26 mmol, 84%).

LC/MS ($C_{37}H_{42}BrF_3N_6O_4Si_2$) 863 $[M+H]^+$; RT 1,91 (LCMS-V-B1)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapă B: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-(trifluormetil)fenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]anuno)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (265 mg, 0,26 mmoli, 1 echiv.) în 2-metiltetrahidrofuran (10 ml) s-a adăugat iodură de cupru (I) (9,93 mg, 0,05 mmoli, 0,2 echiv.) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (30,1 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și s-a adăugat dimetil(prop-2-in-1-il)amină (0,1 ml, 0,93 mmol, 3,5 echiv.). S-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamina (0,14 ml, 0,78 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 75°C timp de 96 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (20 g silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galben închis (170 mg, 0,2 mmol, 75%).

LC/MS ($C_{42}H_{50}F_3N_7O_4Si_2$) 866 $[M+H]^+$; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

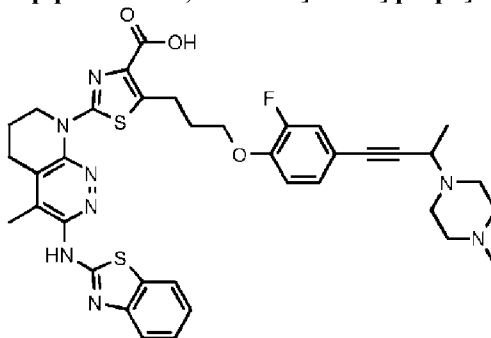
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,49 - 4,32 (m, 4H), 4,18 - 4,12 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 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).

Etapă C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)andnol-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3)-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-(trifluormetil)fenoxil propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (160 mg, 0,18 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (4,5 ml) la 0°C s-a adăugat acid trifluoracetic (0,5 ml, 6,47 mmol, 35 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 36 de ore. Reacția a fost diluată cu diclorometan (50 ml) și spălată succesiv cu amoniac apos 1 M (20 ml), apă (20 ml) și saramură (20 ml), uscată sulfat de magneziu și concentrată *in vid*. La o suspensie de material brut într-un amestec de apă (1,5 ml) și tetrahidrofuran (1,5 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (23,3 mg, 0,55 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 72 de ore la temperatura ambiantă. S-a adăugat apă (5 ml) și suspensia a fost neutralizată cu acid acetic. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu apă (10 ml) și uscate sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (75 mg, 0,11 mmol, 57%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{34}H_{33}F_3N_7O_3S_2$: 708,2038, găsit 708,2058

Exemplul 41: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic



Etapă A: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un flacon de 24 ml uscat în cuptor a fost echipat cu bară de agitare magnetică acoperită cu PTFE și a fost încărcată cu 250 mg 1-metilpiperazină (2,5 mmoli, 5,0 echiv.) dizolvată în 2,5 ml THF anhidru. Apoi s-au adăugat 133 mg 3-bromobut-1-ină (1,0 mmoli, 2,0 echiv.) în picături prin seringă timp de 5 minute și a fost agitat la aceea temperatură timp de 30 de minute. La amestecul rezultat 301 mg de produs

din **Prepararea 3a** (0,50 mmol, 1,0 echiv.), s-a adăugat 18,15 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,025 mmol, 0,05 echiv.) și 4,76 CuI (0,025 mmol, 0,05 echiv.), apoi a fost încălzit la 60°C și agitat timp de 2 ore la acea temperatură. Reacția a ajuns la conversie completă. La amestecul de reacție a fost adăugat *Celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți pentru a se obține 300 mg (randament 95%) din produsul dorit.

Etapa B: 2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

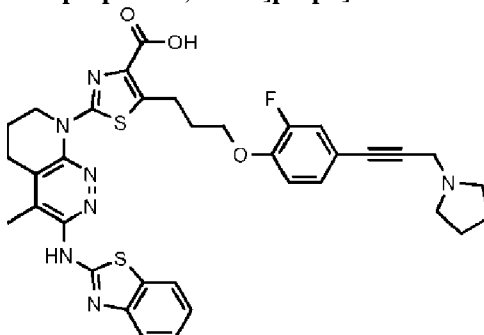
Folosind **Procedura generală Buchwald II** plecând de la 300 mg de produs din *Etapa A* (0,47 mmol, 1,0 echiv.) și 140 mg *1,3-benzotiazol-2-amină* (0,94 mmol, 2,0 echiv.), s-au obținut 150 mg (42%) mg de produs dorit.

Etapa C: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa B* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (q, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,62-2,21 (brn, 8H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₃₇H₄₀FN₈O₃S₂: 727,2649, găsit 727,2630

Exemplul 42: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic



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-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

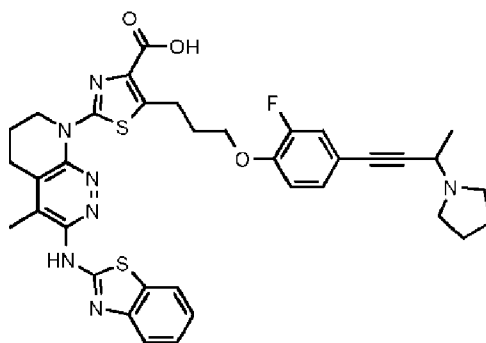
Folosind **Procedura generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 258 mg de compus obținut în **Prepararea 3d** (0,40 mmol, 1 echiv.) sub formă de alcool propargilic adecvat și pirolidină (20 echiv., 670 mg), s-au obținut 120 mg din produsul dorit (43%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,69 (t, 4H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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, 122,9, 122,5, 122,3, 119,2, 116,5, 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₅FN₇O₃S₂: 684,2221, găsit 684,2209.

Exemplul 43: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Un flacon de 24 ml uscat în cuptor a fost echipat cu o bară de agitare magnetică acoperită cu a PTFE și a fost încărcat cu 177 mg pirolidină (2,500 mmol, 5,0 echiv.) dizolvată în 2,5 ml THF anhidru. Apoi s-au adăugat 133 mg 3-bromobut-1-ină (1,0 mmoli, 2,0 echiv.) prin picurare prin seringă pentru o perioadă de peste 5 minute și s-a agitat la aceea temperatură timp de 30 de minute. La amestecul rezultat s-au adăugat 301 mg de compus din **Prepararea 3a** (0,50 mmol, 1,0 echiv.), 18,15 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,025 mmol, 0,05 echiv.) și 4,76 CuI (0,025 mmol, 0,05 echiv.), apoi a fost încălzit la 60°C și a fost agitat timp de 2 ore la aceea temperatură. Reacția a ajuns la conversie completă. La amestecul de reacție a fost adăugat *Celită* și substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți pentru a se obține 220 mg (randament 73%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,41 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,51 (br., 1H), 4,26 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,5-2,97 (br., 4H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (cvint., 2H), 2,04 (m, 2H), 1,89 (br., 4H), 1,51 (brd., 3H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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.

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-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

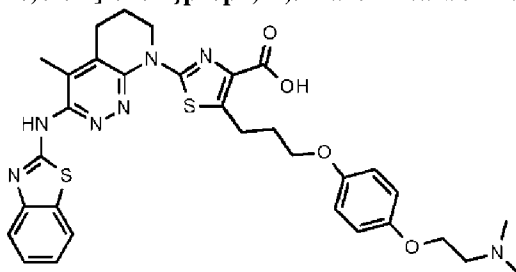
Folosind **Procedura generală Buchwald II** plecând de la 220 mg de produs din *Etapa A* (0,47 mmol, 1,0 echiv.) și 100 mg 1,3-benzotiazol-2-amină (0,668 mmol, 2,0 echiv.), s-au obținut 150 mg (randament 63%) mg de produs dorit.

Etapa C: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa B* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₇FN₇O₃S₂: 698,2377, găsit 698,2368.

Exemplul 44: Acid 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-carboxilic



Etapa A: 5-(3-{4-[2-(dimetilamino)etoxilfenoxilpropil]-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-carboxilat de etil

La o soluție a produsului din **Prepararea 3g** (100 mg, 0,16 mmol, 1 echiv) și produsul din **Prepararea 4e** (56,6 mg, 0,31 mmol, 2 echiv.) în tetrahidrofuran (5 ml) s-a adăugat trifenilfosfină (81,9 mg, 0,31 mmol, 2 echiv.) și di-*tert*-butil azodicarboxilat (71,9 mg, 0,31 mmol, 2 echiv.) și amestecul a

fost încălzit la 50°C timp de 8 ore. Reacția a fost împărțită între acetat de etil și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 11% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă maro (35 mg, 0,04 mmol, 28%).

LC/MS (C₄₀H₅₃N₇O₅SiS₂) 804 [M+H]⁺; RT 2,72 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (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).

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-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (35 mg, 0,04 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (2,7 ml), răcit la 0°C, s-a adăugat acid trifluoracetic (0,3 ml, 3,92 mmol, 90 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost amestecat peste noapte. Reacția a fost diluată cu diclormetan, răcită la 0°C și neutralizată cu amoniac apos, apoi faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (21 mg, 0,03 mmol, 72%).

LC/MS (C₃₄H₃₉N₇O₄S₂) 674 [M+H]⁺; RT 2,12 (LCMS-V-C)

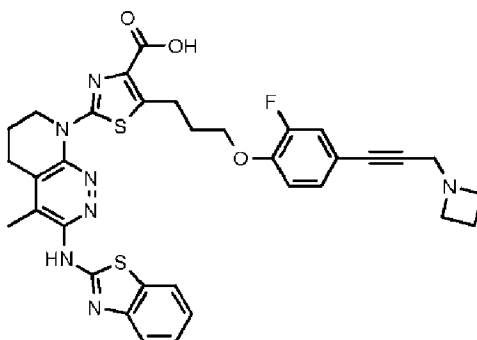
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,1, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 4H), 4,02 - 3,90 (m, 4H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,13 - 2,01 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)andnol-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-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (21 mg, 0,03 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (13,1 mg, 0,31 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 15 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (14,6 mg, 0,02 mmol, 73%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₆N₇O₄S₂: 646,2270, găsit 646,2292

Exemplul 45: Acid 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-carboxilic



Etapa A: 5-[3-{4-[3-(azetidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluor-fenoxi}propil]-2-[3-(1,3-benzo tiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil

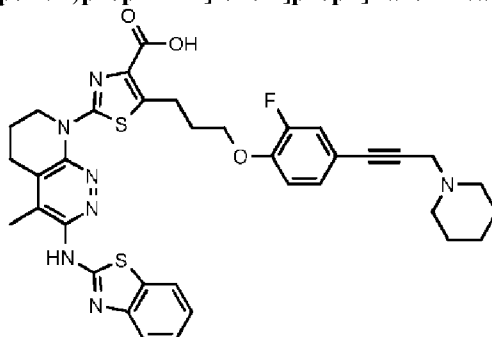
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 258 mg de compus din **Prepararea 3d** (0,40 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și azetidină (456,8 mg, 20 echiv.), s-au obținut 36 mg din produsul dorit (36%).

Etapa B: Acid 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-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₃FN₇O₃S₂: 670,2064, găsit 670,2065.

- 5 **Exemplul 46:** Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



- 10 **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-fluor-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

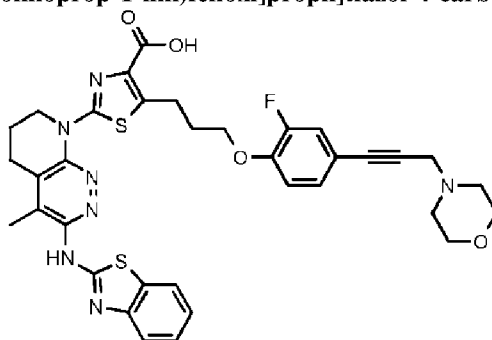
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** pornind de la 100 mg de compus din **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și piperidină (264,2 mg, 20 echiv.), s-au obținut 55 mg din produsul dorit (50%).

- 15 **Etapa B:** Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₇FN₇O₃S₂: 698,2377, găsit 698,2373.

- 20 **Exemplul 47:** Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



- 25 **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-fluor-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

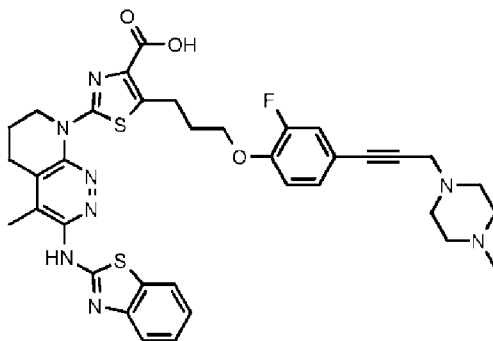
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de compus din **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și morfolină (270,3 mg, 20 echiv.), s-au obținut 191 mg de produs dorit (86%).

- 30 **Etapa B:** Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

- 35 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₅FN₇O₄S₂: 700,2170, găsit 700,2163.

Exemplul 48: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic



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-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilat de metil

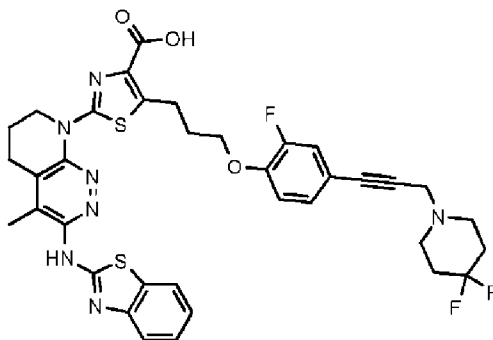
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și 1-metilpiperazină (310,7 mg, 20 echiv.), s-au obținut 150 mg de produs dorit (79%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedură generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₈FN₈O₃S₂: 713,2486, găsit 713,2474.

Exemplul 49: Acid 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-difluorpiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorfenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(4,4-difluor-1-piperidil)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilat de metil

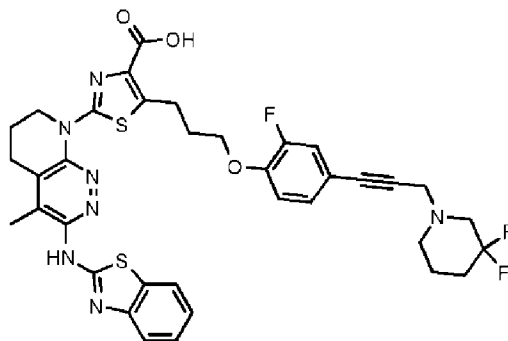
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de compus din **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și 4,4-difluorpiperidină (20 echiv.), s-au obținut 120 mg din produsul dorit (72%).

Etapa B: Acid 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-difluorpiperidin-1-il)prop-1-in-]-il]-2-fluorofenoxi} propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedură generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₅F₃N₇O₃S₂: 734,2189, găsit 734,2185.

Exemplul 50: Acid 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-difluorpiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluor fenoxilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



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-difluor-1-piperidil)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilat metil

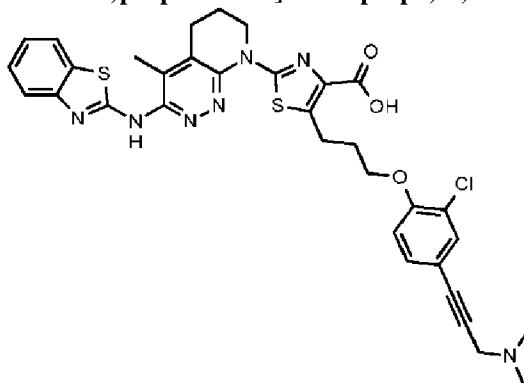
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și 3,3-difluoropiperidină, acid clorhidric (1:1) (488,9 mg, 20 echiv.), s-au obținut 30 mg din produsul dorit (26%).

Etapa B: Acid 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-fluorofenoxil propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₅F₃N₇O₃S₂: 734,2189, găsit 734,2186.

Exemplul 51: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-clor-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-(2-clor-4-iodofenoxi)propil]-2-(4-metil-3-[[2-(trimetil silil) 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-carboxilat metil

La o soluție de produs din **Prepararea 3b** (225 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.) în toluen (10 ml) s-a adăugat 2-clor-4-iodofenol (100 mg, 0,39 mmol, 1,22 echiv.), urmat de trifenilfosfină (127 mg, 0,48 mmol, 1,5 echiv.) și azodicarboxipropilat (0,1 ml, 0,48 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (20 g silice) prin eluare cu un gradient de 0-30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (235 mg, 0,23 mmol, 72%).

LC/MS (C₃₅H₄₀CLIN₆O₄SiS₂) 863 [M+H]⁺; RT 1,48 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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-clor-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]piridazină-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

S-a adăugat dimetil(prop-2-in-1-il)amină (0,1 ml, 0,93 mmol, 4,0 echiv.) la o soluție de produs din Etapa A (235 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.), iodură de cupru (I) (8,81 mg, 0,05 mmol, 0,2 echiv.) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (26,7 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) în 2-metiltetrahidrofuran (10 ml), apoi s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (0,15 ml, 0,69 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 75°C timp de 18 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (20 g silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izoheptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă maro (75 mg, 0,09 mmol, 40%).

LC/MS (C₄₀H₄₈ClN₇O₄SiS₂) 818 [M+H]⁺; RT 1,56 (LCMS-V-B1)

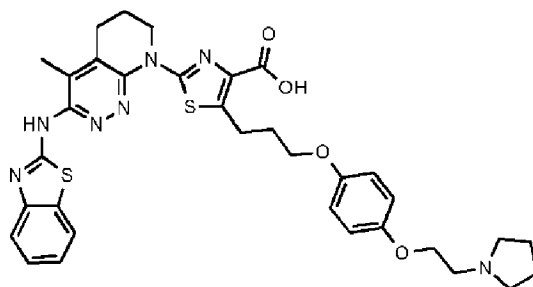
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 4H), 2,87 (t, *J* = 6,5 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: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-clor-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (75 mg, 0,09 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (1,8 ml), răcit la 0°C, s-a adăugat acid trifluoracetic (0,2 ml, 2,75 mmol, 30 echiv.) și amestecul a fost se agită timp de 36 de ore. Reacția a fost diluată cu diclormetan (20 ml), spălată succesiv cu amoniac apos 1 M (10 ml), apă (10 ml) și saramură (10 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Materialul brut a fost suspendat într-un amestec de apă (1,5 ml) și metanol (0,5 ml), s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (11,5 mg, 0,27 mmol, 3 echiv.) și suspensia a fost încălzită la 80°C timp de 18 ore. Reacția a fost neutralizată cu acid acetic și solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu apă (20 ml). Purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-A2) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben pal (7 mg, 0,01 mmol, 11%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₃₃ClN₇O₃S₂: 674,1775, găsit 674,1796.

Exemplul 52: Acid 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-(pirolidin-1-il)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa 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)-5-(3-{4-[2-(pirolidin-1-il)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din **Prepararea 3g** (150 mg, 0,23 mmol, 1 echiv) și produs din **Prepararea 4f** (97 mg, 0,47 mmol, 2 echiv.) în toluen (6 ml) s-a adăugat trifenilfosfină (123 mg, 0,47 mmol, 2 echiv.) și di-*tert*-butil azodicarboxilat (108 mg, 0,47 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și saramură, iar faza organică a fost uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep[™] cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 12% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (165 mg, 0,2 mmol, 85%).

LC/MS (C₄₂H₅₅N₇O₅SiS₂) 831 [M+H]⁺; RT 2,75 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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, (m, 2H), -0,11 (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)-[4-[2-(pirolidin-1-il)etoxi]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de etil

La o soluție de produs din Etapa A (165 mg, 0,2 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (8,1 ml), răcit la 0°C, s-a adăugat acid trifluoracetic (0,91 ml, 11,9 mmol, 60 echiv.) și amestecul a fost agitat la

temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost diluată cu diclormetan, răcită la 0°C, neutralizată cu amoniac apos și faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 14% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (84 mg, 0,12 mmol, 60%).

LC/MS (C₃₆H₄₁N₇O₄S₂) 700 [M+H]⁺; RT 2,14 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (br s, 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).

Etapă C: Acid 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-(pirolidin-1-il)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

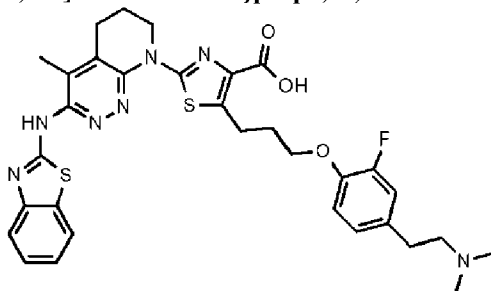
La o soluție de produs din Etapa B (84 mg, 0,12 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (4 ml) s-a adăugat hidroxid de litu monohidrat (50,4 mg, 1,2 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (52,9 mg, 0,08 mmol, 66%).

LC/MS (C₃₄H₃₇N₇O₄S₂) 672 [M+H]⁺; RT 1,93 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₈N₇O₄S₂: 672,2427, găsit 672,2449

Exemplul 53: Acid 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-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapă A: 5-(3-{4-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluorfenoxi}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-carboxilat de metil

La o soluție de produs din **Prepararea 3b** (95 mg, 0,15 mmol, 1 echiv) și produs din **Prepararea 4g** (41 mg, 0,22 mmol, 1,48 echiv.) în toluen (5 ml) s-a adăugat azodicarboxilat de di-terț-butil (69,8 mg, 0,3 mmol, 2 echiv.) și trifenilfosfină (79,5 mg, 0,3 mmol, 2 echiv) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 20 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 5% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (83 mg, 0,1 mmol, 69%).

LC/MS (C₃₉H₅₀FN₇O₄SiS₂) 792 [M+H]⁺; RT 2,69 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapă 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-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa A (83 mg, 0,1 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (5 ml) s-a adăugat acid trifluoracetic (1 ml, 12,99 mmol, 124 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost diluată cu diclormetan, răcită la 0°C, neutralizată cu amoniac apos și faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (50 mg, 0,08 mmol, 72%).

LC/MS (C₃₃H₃₆FN₇O₃S₂) 662 [M+H]⁺; RT 2,04 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (br s, 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).

Etapa C: Acid 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-carboxilic

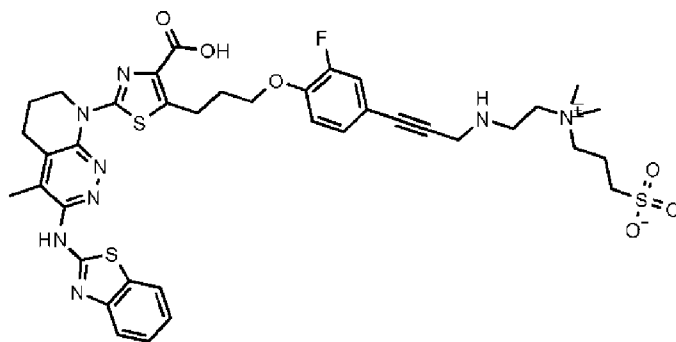
La o soluție de produs din Etapa B (50 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (31,7 mg, 0,76 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 70°C peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (24,68 mg, 0,04 mmol, 50%).

LC/MS (C₃₂H₃₄FN₇O₃S₂) 648 [M+H]⁺; RT 1,87 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₅FN₇O₃S₂: 648,2227, găsit 648,2269.

Exemplul 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-fluor-fenil]prop-2-inil]amino]etil-dimetil-amonio]propan-1-sulfonat



Etapa A: 3-[2-terț-butoxicarbonil-[3-[4-[3-[2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-4-metoxycarbonil-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluor-fenil]prop-2-inil]amino]etil-dimetil-amonio]propan-1-sulfonat

Un amestec de 384 mg de compus din **Exemplul 76** (Etapa A) (0,55 mmol, 1 echiv.) și 1944 mg de 2,2-dioxid de oxatiolan (15,92 mmol, 30 echiv.) în acetonitril (4 ml/mmol) și DMF (1 ml/mmol) a fost agitat la temperatura camerei. După atingerea conversiei corespunzătoare, substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă și purificate prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO₂, EtOAc:0,6 M NH₃ în MeOH) pentru a obține 94 mg (29%) din produsul dorit.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₄₉ClFN₆O₈S₂: 823,3, găsit 823,2.

Etapa 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-fluor-fenil]prop-2-inil-terț-butoxicarbonil-amino]etil-dimetil-amonio]propan-1-sulfonat

Folosind **Procedura generală Buchwald II** pornind de la produsul din Etapa A și 1,3-benzotiazol-2-amină, s-a obținut produsul dorit.

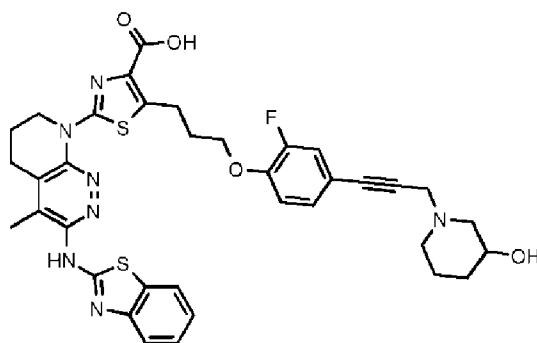
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,07 (s, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 2,02 (qn, 2H), 1,44 (s, 9H); ¹³C RMN (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, 50,1, 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]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₄FN₈O₈S₃: 937,3205, găsit 937,3209.

Etapa 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-fluor-fenil]prop-2-inil amino]etil-dimetil-amonio]propan-1-sulfonat

Folosind **Procedura generală de deprotejare și hidroliză** urmată de rePurificarea prin cromatografie preparativă în fază inversă (C18, 25 mM NH₄HCO₃ în apă : MeCN) pornind de la produsul din **Etapa B**, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₈H₄₄FN₈O₆S₃: 823,2524, găsit 823,2523.

Exemplul 55: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



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-fluor-4-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilat de metil

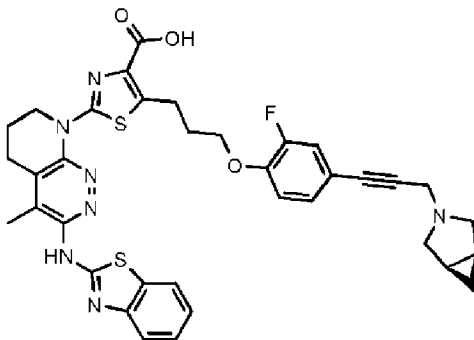
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de compus din **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și piperidin-3-ol (313,8 mg, 20 echiv.), s-au obținut 70 mg din produsul dorit (62%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din **Etapa A** ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₇FN₇O₄S₂: 714,2327, găsit 714,2323.

Exemplul 56: Acid 5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[4-[3-[(1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil

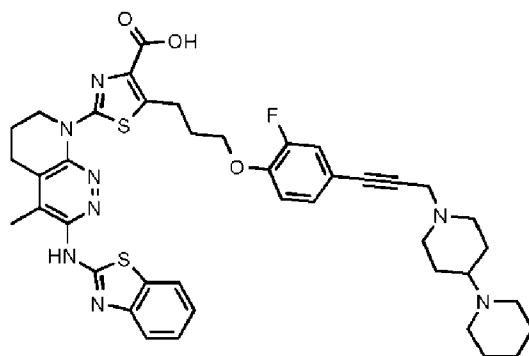
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de compus din **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și (1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (20 echiv.), s-au obținut 150 mg de produs dorit (81%).

Etapa B: Acid 5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₅FN₇O₃S₂: 696,2221, găsit 696,2227.

Exemplul 57: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]prop-1-inil]fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilat de metil

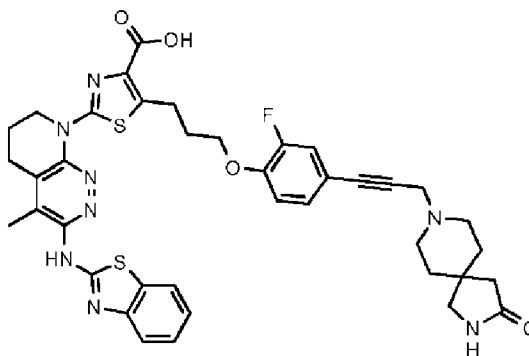
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de compus obținut din **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și 1-(4-piperidil)piperidină, acid clorhidric (1:2) (748,3 mg, 20 echiv.), s-au obținut 100 mg din produsul dorit (81%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]prop-1-inil]fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculat pentru C₄₁H₄₆FN₈O₃S₂: 781,3112, găsit 781,3112.

Exemplul 58: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)prop-1-inil] fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

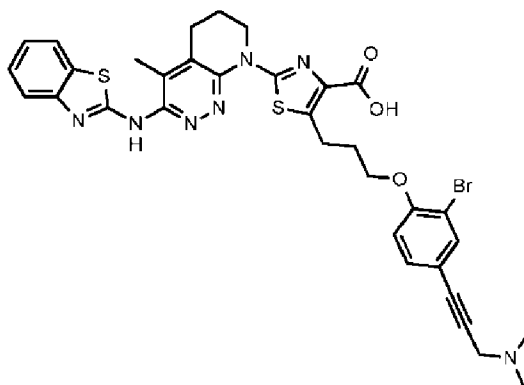
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de compus obținut din **Prepararea 3d** (0.155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și 2,8-diazaspiro[4,5]decan-3-onă (478,4 mg, 20 echiv.), s-au obținut 125 mg din produsul dorit (82%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₄₀FN₈O₄S₂: 767,2592, găsit 767,2588.

Exemplul 59: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-brom-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-(2-brom-4-iodofenoxi)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-carboxilat de metil

La o soluție de produs din **Prepararea 3b** (350 mg, 0,5 mmol, 1 echiv.) și 2-brom-4-iodofenol (200 mg, 0,67 mmol, 1,33 echiv.) în toluen (10 ml) s-au adăugat trifenilfosfină (198 mg, 0,75 mmol, 1,5 echiv.) și diizopropil azodicarboxilat (0,15 ml, 0,75 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 18 ore. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (20 g silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (555 mg, 0,49 mmol, 97%).

LC/MS (C₃₅H₄₀BrIN₆O₄SiS₂) 907 [M+H]⁺; RT 1,50 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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).

Etapa B: 5-(3-{2-brom-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxilpropil}-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-carboxilat de metil

La o soluție de produs din *Etapa A* (550 mg, 0,52 mmol, 1 echiv.), iodură de cupru (I) (18,5 mg, 0,1 mmol, 0,2 echiv.) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (56 mg, 0,05 mmol, 0,1 echiv.) în 2-metiltetrahidrofuran (10 ml) s-a adăugat dimetil(prop-2-in-1-il)amină (0,3 ml, 2,79 mmol, 5,75 echiv.) urmată de N,N-diizopropiletilamină (0,3 ml, 1,45 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 75°C timp de 3 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (20 g silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă de culoare portocaliu închis (20 mg, 0,25 mmol, 53%).

LC/MS (C₄₀H₄₈BrN₇O₄SiS₂) 862 [M+H]⁺; RT 1,54 (LCMS-V-B2)

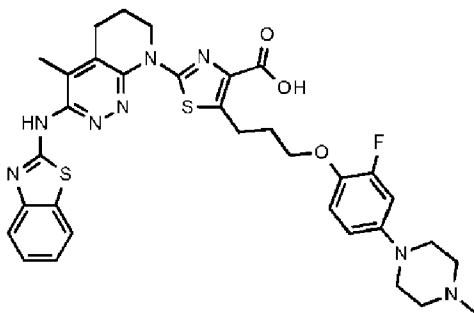
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,3 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).

Etapa C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)andnol-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{2-brom-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (210 mg, 0,24 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (4,5 ml), răcit la 0°C, s-a adăugat acid trifluoracetic (0,5 ml, 6,08 mmol, 25 echiv.) și amestecul a fost se agită timp de 24 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost diluată cu diclormetan (40 ml), spălată succesiv cu amoniac apos 1 M (20 ml), apă (2 x 20 ml) și saramură (20 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. La o soluție de produs brut în metanol (1 ml) s-a adăugat apă (2 ml) și hidroxid de litiu monohidrat (30,6 mg, 0,73 mmol, 3 echiv.) și suspensia a fost încălzită la 75°C timp de 72 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, apoi a fost neutralizată cu acid acetic și solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu apă (2 x 10 ml). Purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-A2) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid verde (15 mg, 0,02 mmol, 9%).

LC/MS (C₃₃H₃₂BrN₇O₃S₂) 718 [M+H]⁺; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

¹H RMN (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).

Exemplul 60: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-{3-[2-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilic**Etapa A: 5-[3-(2-fluor-4-iodofenoxi)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-carboxilat de metil**

La o soluție de produs din **Prepararea 3b** (200 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.) și 2-fluor-4-iodofenol (152 mg, 0,64 mmol, 2 echiv.) în toluen (6 ml) s-au adăugat trifenilfosfină (167 mg, 0,64 mmol, 2 echiv.) și azodicarboxilat de diizopropil (147). mg, 0,64 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 17 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (161 mg, 0,19 mmol, 60%).

LC/MS (C₃₅H₄₀FIN₆O₄SiS₂) 847 [M+H]⁺; RT 3,33 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapa B: 5-[3-[2-fluor-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-carboxilat de metil

S-a adăugat 1-metilpiperazină (14,5 μL, 0,13 mmol, 1,5 echiv.) la o soluție de produs din Etapa A (74 mg, 0,09 mmol, 1 echiv.), iodură de cupru (I) (1,66 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.), fosfat de potasiu tribazic (37,1 mg, 0,17 mmol, 2 echiv.) și acid [(2,6-dimetilfenil)carbamoil]formic (3,38 mg, 0,02 mmol, 0,2 echiv.) în DMSO (2 ml) și amestecul a fost încălzit la 120°C timp de 2 ore sub iradiere cu microunde. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, împărțită între acetat de etil și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă maro (30 mg, 0,04 mmol, 42%).

LC/MS ($C_{40}H_{51}FN_8O_4SiS_2$) 819 [M+H]⁺; RT 2,71 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

Etapa 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-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa B (116 mg, 0,14 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (7,5 ml), răcit la 0°C, s-a adăugat acid trifluoracetic (1,52 ml, 19,8 mmol, 140 echiv) și amestecul a fost se agită timp de 24 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost diluată cu diclormetan (40 ml), spălată cu amoniac apos, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (72 mg, 0,1 mmol, 74%).

LC/MS ($C_{34}H_{37}FN_8O_3S_2$) 689 [M+H]⁺; RT 2,01 (LCMS-V-C)

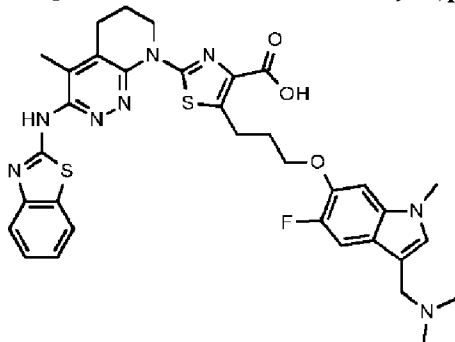
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (br s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 9,9, 9,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 14,6, 2,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 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).

Etapa D: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-{3-[2-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa C (72 mg, 0,1 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (43,9 mg, 1,05 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 3 ore. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 15% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost triturat cu dietil eter, filtrat și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid de culoare galbenă (35 mg, 0,05 mmol, 50%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675,2336, găsit 675,2364

Exemplul 61: Acid 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-fluor-1-metil-1 H-indol-6-il)oxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-{3-[(3-[(dimetilamino)metil]-5-fluor-1-metil-1 H-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-carboxilat de metil

Produsul din **Prepararea 3b** (120 mg, 0,19 mmol, 1 echiv) a fost preluat în toluen (15 ml) și s-a adăugat produsul din **Preparare 4h** (67 mg, 0,26 mmol, 1,35 echiv), urmată de trifenilfosfină (100 mg, 0,38 mmol, 2 echiv) și di-*terț*-butil azodicarboxilat (88,2 mg, 0,38 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la 50°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid bej (18 mg, 0,02 mmol, 11%).

LC/MS ($C_{41}H_{51}FN_8O_4SiS_2$) 831 [M+H]⁺; RT 2,73 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 =

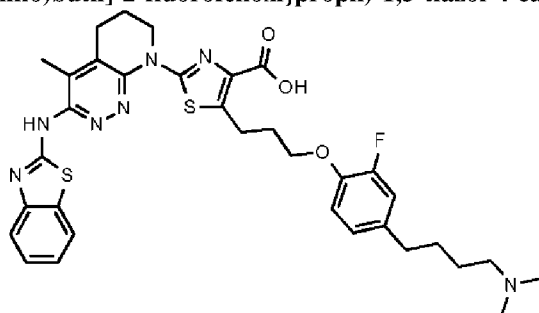
6,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 4H), 3,88 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,35 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa B: Acid 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-fluor-1-metil-1H-indol-6-il)oxi}propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic

O soluție a produsului din Etapa A (18 mg, 0,02 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (1 ml) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat acid trifluoracetic (1 ml, 13 mmoli, 600 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 4 ore la temperatura mediului ambiant. S-a adăugat diclormetan (10 ml) și soluția s-a răcit la 0°C, s-a spălat cu amoniac apos, s-a uscat (separator de fază PTFE) și s-a concentrat *in vid*. Reziduul a fost suspendat în 1,4-dioxan (2 ml), s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (9,1 mg, 0,22 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 70°C peste noapte. Purificarea prin HPLC preparativă (HPLC-V-B1) a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid de culoare galbenă (4,5 mg, 0,01 mmol, 30%), sub formă de sare de acid formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₆FN₈O₃S₂: 687,2336, găsit 687,2362

Exemplul 62: Acid 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-carboxilic



Etapa A: 5-(3-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2-fluorfenoxi}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-carboxilat de metil

La o soluție de produs din **Prepararea 3b** (120 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) în toluen (5 ml) s-a adăugat produsul din **Prepararea 4i** (107 mg, 0,51 mmoli, 2,65 echiv.), azodicarboxilat de di-terț-butil (88 mg, 0,38 mmoli, 2 echiv.) și trifenilfosfină (100 mg, 0,38 mmoli, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 20 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (133 mg, 0,16 mmol, 85%).

LC/MS (C₁₄H₅₄FN₇O₄Si₂) 821 [M+H]⁺; RT 2,74 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

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-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

O soluție de produs din Etapa A (133 mg, 0,16 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (6 ml) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat acid trifluoracetic (1,24 ml, 16,2 mmoli, 100 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 24 ore la temperatura mediului ambiant. S-a adăugat diclormetan (40 ml) și soluția a fost spălată cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 14% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (81 mg, 0,12 mmol, 72%).

LC/MS (C₃₅H₄₀FN₇O₃S₂) 690 [M+H]⁺; RT 2,14 (LCMS-V-C)

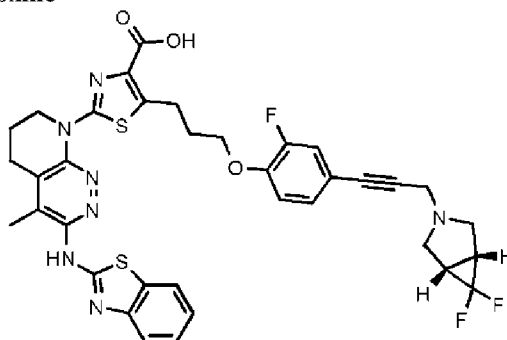
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 7,3, 4,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,87 (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).

Etapa C: Acid 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-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (81 mg, 0,12 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (49,3 mg, 1,17 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 70°C peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (48,3 mg, 0,07 mmol, 61%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₉FN₇O₃S₂: 676,2540, găsit 676,2569

Exemplul 63: Acid 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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi}propil]tiazol-4-carboxilic



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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi}propil]tiazol-4-carboxilat de metil

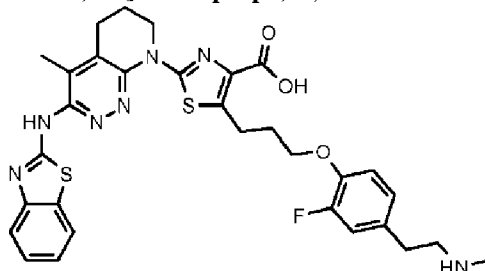
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 100 mg de compus din **Prepararea 3d** (0,155 mmol, 1 echiv.) ca alcool propargilic adecvat și (1S,5R)-6,6-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (20 echiv.), s-au obținut 61 mg de produs dorit (52%).

Etapa B: Acid 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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi}propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₃F₃N₇O₃S₂: 732.2033, găsit 732,2033.

Exemplul 64: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluor-4-[2-(metilamino)etil]fenoxil}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-{3-[4-(2-[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino)etil]-2-fluorfenoxi}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-carboxilat de metil

La o soluție de produs din **Prepararea 3b** (80 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) în toluen (5 ml) s-a adăugat produsul din **Prepararea 4j** (48 mg, 0,18 mmol, 1,4 echiv), di-*terț*-azodicarboxilat de butil (58,8 mg, 0,26 mmoli, 2 echiv.) și trifenilfosfină (67 mg, 0,26 mmoli, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, separată (separator de fază) și faza organică a fost concentrată *in vacuo*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă

(CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă incoloră (77 mg, 0,09 mmol, 69%).

LC/MS (C₄₃H₅₆FN₇O₆Si₂) 878 [M+H]⁺; RT 3,28 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

10 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-{2-fluor-4-[2-(metilamino)etil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

O soluție de produs din Etapa A (77 mg, 0,09 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (4 ml) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat acid trifluoracetic (0,81 ml, 10,5 mmoli, 120 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 24 ore la temperatura mediului ambiant. Reacția a fost diluată cu diclormetan, spălată cu amoniac apos, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vacuo*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 18% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (39 mg, 0,06 mmol, 69%).

LC/MS (C₃₂H₃₄FN₇O₃S₂) 648 [M+H]⁺; RT 2,02 (LCMS-V-C)

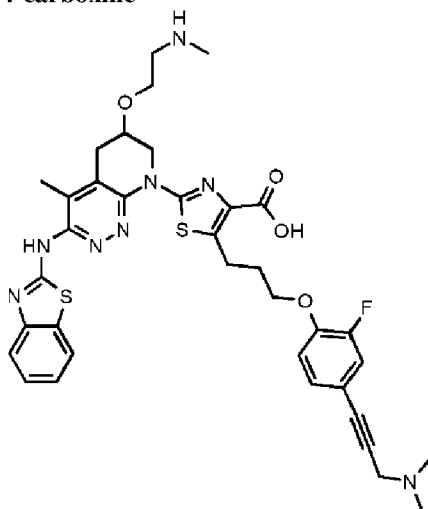
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,19 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 7,1, 4,5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 4H).

25 Etapa C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)andnol-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluor-4-[2-(metilamino)etil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (39 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litu monohidrat (25,3 mg, 0,6 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 4 ore. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost suspendat în acetat de etil (2 ml) și s-a adăugat acid clorhidric (4M în 1,4-dioxan; 68,9 μL, 0,28 mmoli, 4,58 echiv.). Amestecul a fost agitat timp de 10 minute înainte de colectarea solidelor prin filtrare și uscarea sub vid a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (17,2 mg, 0,03 mmol, 45%), sub formă de sare a acidului clorhidric.

35 HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₁H₃₃FN₇O₃S₂: 634,2070, găsit 634,2093.

Exemplul 65: Acid 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-fluorfenoxilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 4-metilmorfolin-3-onă

O soluție de 2-(metilamino)etanol (5,32 ml, 66,6 mmol, 1 echiv.) în etanol (100 ml) și hidroxid de sodiu apos 35% (6,25 ml) a fost răcită la 15-20°C și clorură de cloracetil (13,3 ml, 166 mmol, 2,5 echiv.) și hidroxid de sodiu apos 35% (22 ml) au fost adăugate simultan cu agitare puternică timp de 1 oră. Amestecul a fost agitat timp de 20 min, apoi a fost neutralizat cu acid clorhidric apos și extras cu diclormetan (3 x 100 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, uscate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei incolor (4,4 g, 38,2 mmol, 58%).

¹H RMN (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).

Etapa B: 2-(but-2-in-1-il)-4-metilmorfolin-3-onă

La o soluție de diizopropilamină (6,45 ml, 45,9 mmol, 1,2 echiv.) în tetrahidrofuran (130 ml), răcită la -78°C, s-a adăugat *n*-butil-litiu (2,06 M în hexani; 20,4 ml, 42 mmol, 1,1 echiv.) prin picurare. După 1 minut s-a adăugat prin picurare o soluție de produs din Etapa A (4,4 g, 38,2 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (30 ml). După 15 minute, s-a adăugat prin picurare o soluție de 1-brom-2-butină (4,02 ml, 45,9 mmol, 1,2 echiv.) în tetrahidrofuran (15 ml) și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 oră, apoi a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambientală. S-a adăugat clorură de amoniu apoasă saturată și amestecul a fost extras cu acetat de etil (x3), iar extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de ulei galben (5,15 g, 30,8 mmol, 81%).

¹H RMN (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 - 3,44 (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).

Etapa C: Acid 2-[2-(metilamino)etoxi]hex-4-inoic

La o soluție de produs din Etapa B (3,25 g, 19,4 mmol, 1 echiv.) în metanol (110 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu apos 1 M (60,3 ml, 60,3 mmol, 3,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost concentrată *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de gumă portocalie (5,15 g, 27,8 mmol, 100%) care a fost utilizat direct în etapa ulterioară fără caracterizare ulterioară.

Etapa D: Acid 2-[2-([(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil)(metilamino)etoxi]hex-4-inoic

La o soluție de produs din Etapa C (5,15 g, 27,8 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (45 ml) și apă (160 ml) s-a adăugat carbonat de potasiu (15,4 g, 111 mmol, 4 echiv.) la 0°C, urmat de cloroformiat de 9H-fluoren-9-il-metil (7,19 g, 27,8 mmol, 1 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de 2 ore. Reacția a fost împărțită între apă și acetat de etil și faza apoasă a fost acidulată cu acid clorhidric apos la pH 2-3 și extrasă cu acetat de etil (3 x 300 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galben închis (7,06 g, 17,3 mmol, 62%).

LC/MS (C₂₄H₂₅NO₅) 408 [M+H]⁺; RT 0,74 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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), 2,82 - 2,92 (m, 3H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 13,8, 2,5 Hz, 3H).

Etapa E: N-[2-[(1-hidroxi)hex-4-in-2-il)oxi]etil]-N-metilcarbammat de (9H-fluoren-9-il)metil

O soluție de produs din Etapa D (7,06 g, 17,33 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (120 ml) a fost răcită la -10°C, apoi s-au adăugat trietilamină (2,65 ml, 19,1 mmol, 1,1 echiv.) și cloroformiat de izobutil (2,7 ml) prin picurare 20,8 mmol, 1,2 echiv.) în THF (40 ml). Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și soluția a fost răcită la -10°C. S-a adăugat prin picurare borohidruură de sodiu (2,62 g, 69,3 mmol, 4 echiv.) în apă (40 ml) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră la -10°C. pH-ul soluției a fost ajustat la pH 5 utilizând acid clorhidric apos 1 N și apoi a fost ajustat la pH 10 folosind bicarbonat de sodiu apos saturat. Straturile au fost separate și faza organică a fost spălată succesiv cu apă (100 ml) și saramură (50 ml), uscată (sulfat de magneziu) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă incoloră (4,64 g, 11,8 mmol, 68%).

LC/MS ($C_{24}H_{27}NO_4$) 394 [M+H]⁺; RT 0,77 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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).

Etapă F: *N-[2-({1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]hex-4-in-2-il}oxi)etil]-N-metil carbat de (9H fluoren-9il)metil*

La o soluție răcită de produs din Etapa E (4,64 g, 11,8 mmol, 1 echiv.) și imidazol (1,56 ml, 23,6 mmol, 2 echiv.) în diclormetan (200 ml) s-au adăugat terț-butil(clor)difenilsilan (6,13 ml, 23,6 mmol, 2 echiv.) prin picurare și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat peste noapte. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă 2M și amestecul a fost extras cu diclormetan (3 x 200 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep[™] cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă incoloră (5,86 g, 9,27 mmol, 79%).

LC/MS ($C_{40}H_{45}NO_4Si$) 632 [M+H]⁺; RT 1,38 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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 (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).

Etapă G: *N-[2-({1-[(tert-butildifenilsilil)oxil-3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il) propan-2-il}oxi)etil]-N-metilcarbat de (9H-fluoren-9il)metil*

O soluție de produs din Etapa F (5,86 g, 9,27 mmol, 1 echiv.) și 3,6-diclor-1,2,4,5-tetrazină (5,6 g, 37,1 mmol, 4 echiv.) în toluen (130 ml) a fost încălzită la 150°C peste noapte într-un balon etanș. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 120 g RediSep[™] cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 30% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de spumă roz (2,99 g, 3,97 mmol, 43%).

LC/MS ($C_{42}H_{45}Cl_2N_3O_4Si$) 754 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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 = 2,58 (d, J) 23,0 Hz, 3H), 2,39 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Etapă H: *4-{3-[(terț-butildifenilsilil)oxi]-2-[2-(metilamino)etoxi]propil}-3,6-diclor-5-metilpiridazină*

O soluție de produs din Etapa G (2,79 g, 3,7 mmol, 1 echiv.) și dietilamină (0,77 ml, 7,39 mmol, 2 echiv.) în acetonitril (60 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. S-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 70 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep[™] cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 16% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă portocalie/roz (1,9 g, 3,57 mmol, 96%).

LC/MS ($C_{27}H_{35}Cl_2N_3O_2Si$) 532 [M+H]⁺; RT 0,84 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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).

Etapă I: *N-[2-({1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]-3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il) propan-2-il}oxi)etil]-N-metilcarbat de terț-butil*

La o soluție de produs din Etapa H (1,9 g, 3,57 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (100 ml) s-a adăugat di-terț-butil dicarbonat (1,53 ml, 7,14 mmol, 2 echiv.) urmat de trietilamină (1,99 ml, 14,3 mmol, 4 echiv.) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza apoasă a fost acidulată la pH 4 și extrasă cu diclormetan (3 x 80 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 40 g RediSep[™] cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% acetat de etil în izo-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă incoloră (1,83 g, 2,9 mmol, 81%).

LC/MS ($C_{32}H_{43}Cl_2N_3O_4Si$) 532 [M-Boc+H]⁺; RT 1,33 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 - 7,62 (m, 4H), 7,54 - 7,41 (m, 6H), 3,76 (qd, J = 10,7, 4,7 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,44 (q, 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).

5 **Etapă J:** *N*-(2-[[1-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)-3-hidroxipropan-2-il]oxi]etil)-*N*-metilcarbamat de terț-butil

O soluție de produs din Etapa I (1,83 g, 2,9 mmol, 1 echiv.) în tetrahidrofuran (75 ml) a fost răcită la 0°C înainte de adăugarea de fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran; 2,9 ml, 2,9 mmol, 1 echiv.) și agitare la 0°C timp de 30 de minute, apoi la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă și faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan (x2). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă portocalie pal (0,73 g, 1,86 mmol, 64%).

¹H RMN (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).

20 **Etapă K:** 2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino)etoxi]-3-(3,6-diclor-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino) prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa J (125 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.) în toluen (20 ml) s-a adăugat produsul de la **Prepararea 1c** (171 mg, 0,35 mmoli, 1,1 echiv.), azodicarboxilat de di-terț-butil (146 mg, 0,63 mmoli, 2 echiv.) și trifenilfosfină (166 mg, 0,63 mmoli, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan (x2), iar extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 100% acetat de etil în *izo*-heptan a dus la obținerea produsului dorit ca o gumă galben pal (282 mg, 0,32 mmol, 102%).

LC/MS (C₄₀H₅₃Cl₂FN₆O₈S) 867 [M+H]⁺; RT 0,97 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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).

35 **Etapă L:** 2-[[2-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino)etoxi]-3-(3,6-diclor-5-metil piridazin-4-il)propil]amino}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluor fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

O soluție de produs din Etapa K (275 mg, 0,32 mmoli, 1 echiv.) în 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (2,5 ml, 23,7 mmoli, 74,7 echiv.) a fost încălzită la 100°C timp de 60 de minute sub iradiere cu microunde. Reacția a fost concentrată *in vid* și purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb (154 mg, 0,2 mmol, 63%).

LC/MS (C₃₅H₄₅Cl₂FN₆O₆S) 767 [M+H]⁺; RT 0,70 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (br s, 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).

50 **Etapă M:** 2-[6-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino)etoxi]-3-clor-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluoro fenoxilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa L (154 mg, 0,2 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (14 ml) s-a adăugat carbonat de cesiu (131 mg, 0,4 mmol, 2 echiv.), *N,N*-diizopropiletilamină (0,07 ml, 0,4 mmol, 2 echiv.) și bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină) dicloropaladiu (II) (14,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 45 min. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă și faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan (x2). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de magneziu) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe

coloană rapidă (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 8% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid crem (136 mg, 0,19 mmol, 93%).

LC/MS (C₃₅H₄₄ClFN₆O₆S) 731 [M+H]⁺; RT 0,75 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (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, 1 H) , 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).

Etapă N: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(2-[(tert-butoxi)carbonil] (metil) amino)etoxi)-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetil amino)prop-1-in-1-il]-2-fluorfenoxil}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa M (136 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) în ciclohexanol (4,5 ml) s-a adăugat 2-aminobenzotiazol (55,7 mg, 0,37 mmol, 2 echiv.) și N,N-diizopropiletilamină (0,1 ml, 0,56 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost barbotat cu azot (10 min). S-au adăugat xantphos (21,5 mg, 0,04 mmol, 0,2 echiv.) și tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (17 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 140°C timp de 1 oră sub iradiere cu microunde. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă și faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan (3 x 40 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă automată în fază inversă (CombiFlash Rf, coloană C18 15,5 g Gold RediSep) prin eluare cu un gradient de 5 - 95% acetonitril în apă a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (70,8 mg, 0,08 mmol, 45%).

LC/MS (C₄₂H₄₉FN₈O₆S₂) 845 [M+H]⁺; RT 0,86 (LCMS-V-B2)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (br s, 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 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (d, 9H).

Etapă 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-fluorfenoxilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

La o soluție de produs din Etapa N (70,8 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) în diclormetan (5 ml) s-a adăugat lent acid trifluoracetic (1 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între diclormetan și bicarbonat de sodiu apos saturat și faza apoasă a fost extrasă cu diclormetan (3 x 30 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (separator de fază PTFE) și concentrate *in vid* pentru a produce produsul dorit sub formă de solid galben strălucitor (59,8 mg, 0,08 mmol, 96%).

LC/MS (C₃₇H₄₁FN₈O₄S₂) 745 [M+H]⁺; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

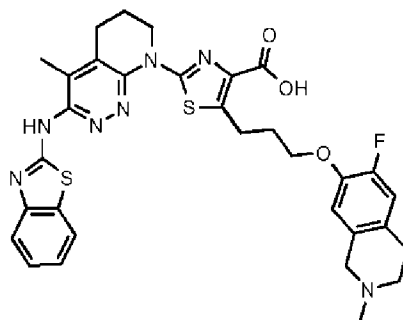
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 4,79 - 4,69 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 13,5, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (t, 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).

Etapă P: Acid 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-fluorfenoxilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa O (59,8 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu apos 1 M (0,24 ml, 0,24 mmol, 3 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Solidul a fost colectat prin filtrare și uscat *sub vid* pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben strălucitor (43 mg, 0,06 mmol, 73%), sub formă de sare de litiu.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₄₀FN₈O₄S₂: 731,2598, găsit 731,2623.

Exemplul 66: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}-5-{3-[(6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)oxi] propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[(6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-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-carboxilat de metil

La o soluție de 6-fluor-2-metil-3,4-dihidro-1 H-izochinolin-7-ol (52 mg, 0,29 mmol, 1,8 echiv.) și produsul din **Prepararea 3b** (100 mg, 0,16 mmol, 1 echiv.) în toluen (5 ml) s-a adăugat trifenilfosfină (83,7 mg, 0,32 mmol, 2 echiv.) și azodicarboxilat de di-terț-butil (73,5 mg, 0,32 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost agitat la 50°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (61 mg, 0,08 mmol, 48%).

LC/MS (C₃₉H₄₈FN₇O₄Si₂) 790 [M+H]⁺; RT 2,68 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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), -0,11 (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-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)oxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

O soluție de produs din Etapa A (67 mg, 0,08 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (4 ml) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat acid trifluoracetic (1,95 ml, 25,4 mmoli, 300 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 6 ore la temperatura mediului ambiant. S-a adăugat diclormetan (10 ml) și soluția a fost răcită la 0°C, spălată cu amoniac apos, iar faza organică a fost separată (separator de fază) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 10% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (39 mg, 0,06 mmol, 70%).

LC/MS (C₃₃H₃₄FN₇O₃S₂) 660 [M+H]⁺; RT 2,01 (LCMS-V-C)

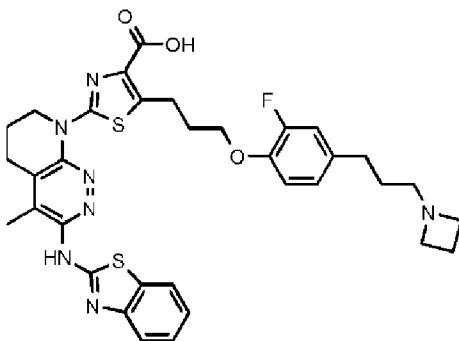
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 4H), 3,29 (t, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 2H).

Etapa C: Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)aminol-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[(6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)oxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (39 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (2 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (24,8 mg, 0,59 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuș de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid alb murdar (19,4 mg, 0,03 mmol, 51%)

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₃FN₇O₃S₂: 646,2070, găsit 646,2094

Exemplul 67: Acid 5-[3-[4-[3-(Azetidin-1-il)propil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4- metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-il)propil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzo tiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil

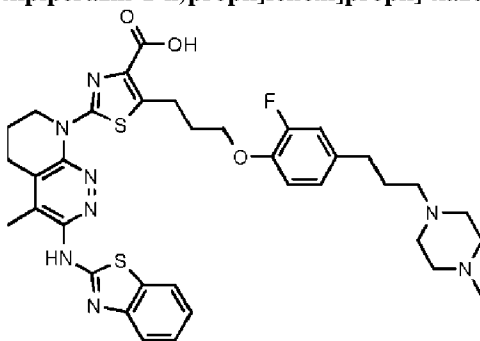
Folosind **Procedura generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 50 mg de compus din **Prepararea 3e** (0,077 mmol, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat și s-au obținut azetidină (88,00 mg, 20 echiv.), 35 mg din produsul dorit (75%).

Etapa B: Acid 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-il)propil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₆FN₇O₃S₂: 674,2377, găsit 674,2386.

Exemplul 68: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il-amino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilat metil

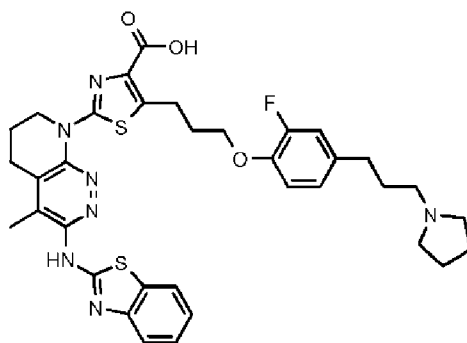
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 50 mg de **Prepararea 3e** (0,077 mmol, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat și 1-metilpiperazină (154,4 mg, 20 echiv.), s-au obținut 46 mg din produsul dorit (73%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₄₂FN₈O₃S₂: 717,2799, găsit 717,2808.

Exemplul 69: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilpropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



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-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilpropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat metil

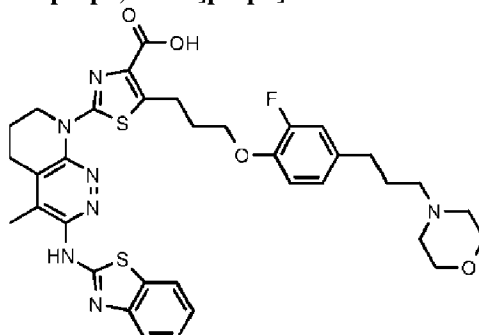
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 50 mg de compus din **Prepararea 3e** (0,077 mmol, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat și s-au obținut pirolidină (109,6 mg, 20 echiv.), 53 mg din produsul dorit (98%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilpropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₉FN₇O₃S₂: 688,2534, găsit 688,2533.

Exemplul 70: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-morfolinopropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



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-fluor-4-(3-morfolinopropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

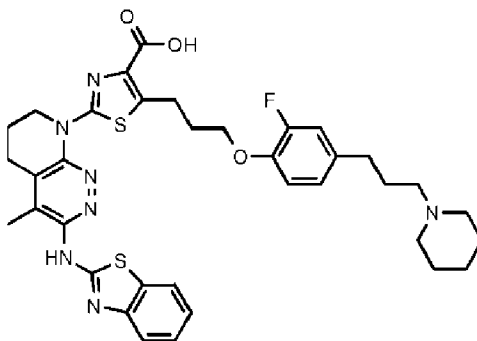
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 50 mg de **Prepararea 3e** (0,077 mmol, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat și morfolină (134,3 mg, 20 echiv.), s-au obținut 46 mg din produsul dorit (83%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-morfolinopropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₉FN₇O₄S₂: 704,2483, găsit 704,2471.

Exemplul 71: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(1-piperidil)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



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-fluor-4-[3-(1-piperidil)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

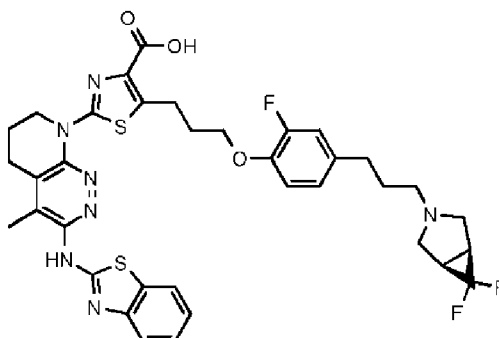
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 50 mg de compus din **Prepararea 3e** (0,077 mmol, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat și piperidină (131,2 mg, 20 echiv.), s-au obținut 43 mg din produsul dorit (83%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(1-piperidil)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₄₁FN₇O₃S₂: 702,2690, găsit 702,2703.

Exemplul 72: Acid 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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]propil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]propil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

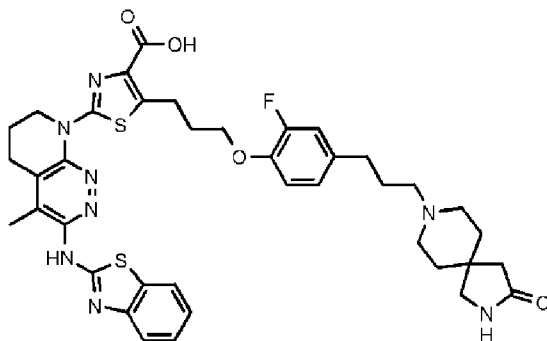
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 50 mg de compus obținut din **Prepararea 3e** (0,077 mmol, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat și (1S,5R)-6,6-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (1,54 mmol, 20 echiv.), s-au obținut 24 mg de produs dorit (41%).

Etapa B: Acid 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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il] propil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₇F₃N₇O₃S₂: 736,2345, găsit 736,2340.

Exemplul 73: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil] fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic



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-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil] fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

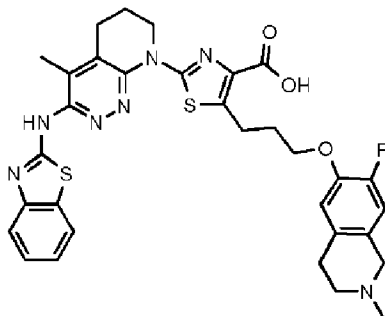
Folosind **Procedură generală de preparare a aminei propargilice** plecând de la 50 mg de compus din **Prepararea 3e** (0,077 mmol, 1,0 echiv.) ca alcool adecvat și 2,8-diazaspiro[4,5]decan-3-onă (237,7 mg, 20 echiv.), s-au obținut 35 mg din produsul dorit (58%).

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil] fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa A* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₄₄FN₈O₄S₂: 771,2905, găsit 771,2922.

Exemplul 74: Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[(7-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)oxi] propil]-1,3-tiazol-4- carboxilic



Etapa A: 5-[3-[(7-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-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-carboxilat de metil

La o soluție de produs din **Prepararea 3b** (120 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) în toluen (5 ml) s-a adăugat 7-fluor-2-metil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-6-ol (69,4 mg, 0,38 mmol, 2 echiv.), trifenilfosfină (100 mg, 0,38 mmol, 2 echiv.) și di-*terț*-azodicarboxilat de butil (88,2 mg, 0,38 mmol, 2 echiv.). Amestecul a fost agitat la 50°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, iar faza organică a fost spălată cu saramură, uscată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 14% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de gumă galbenă (111 mg, 0,14 mmol, 73%).

LC/MS (C₃₉H₄₈FN₇O₄Si₂) 790 [M+H]⁺; RT 2,64 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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 (m, 2H), 5,85 (m, 2H), s, 2H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (q, 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).

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-[(7-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)oxi] propil]-1,3-tiazol-4-carboxilat metil

O soluție de produs din Etapa A (111 mg, 0,14 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (5 ml) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat acid trifluoracetic (1,02 ml, 13,4 mmoli, 95 echiv.) și amestecul a fost agitat la

temperatura ambiantă peste noapte. S-a adăugat diclormetan (10 ml) și soluția a fost răcită la 0°C, s-a spălat cu amoniac apos, iar faza organică a fost separată (separator de fază) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 7% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub

5 formă de gumă galbenă (79 mg, 0,12 mmol, 85%).

LC/MS (C₃₃H₃₄FN₇O₃S₂) 660 [M+H]⁺; RT 2,01 (LCMS-V-C)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (br s, 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).

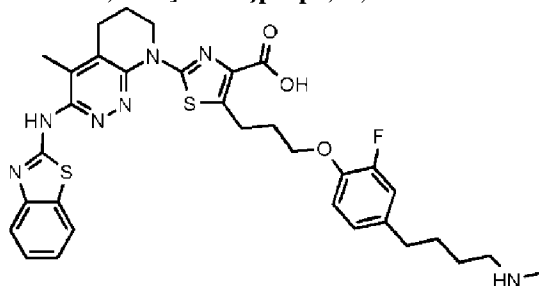
Etapa C: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-{3-[(7-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)oxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (79 mg, 0,12 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litu monohidrat (50,2 mg, 1,2 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 4,5 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost

10 triturat cu dietil eter, filtrat, spălat cu dietil eter și uscat sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (44,4 mg, 0,07 mmol, 57%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₃FN₇O₃S₂: 646,2070, găsit 646,2103

Exemplul 75: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluor-4-[4-(metilamino)butil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



25 **Etapa A:** 5-{3-[4-(4-[[tert-butoxi]carbonil](metilamino)butil)-2-fluorfenoxi]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-carboxilat de metil

La o soluție a produsului din **Prepararea 3b** (50 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) în toluen (5 ml) s-a adăugat produsul din **Prepararea 4k** (32,7 mg, 0,11 mmol, 1,38 echiv.), di-*terț*-butil azodicarboxilat (36,7 mg, 0,16 mmol, 2 echiv.) și trifenilfosfină (41,8 mg, 0,16 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C peste noapte. Reacția a fost împărțită între diclormetan și apă, separată (separator de fază PTFE) și concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 70% acetat de etil în izo-heptan a dus la

35 obținerea produsului dorit sub formă de gumă limpede (45 mg, 0,05 mmol, 62%).

LC/MS (C₄₅H₆₀FN₇O₆Si₃) 906 [M+H]⁺; RT 3,51 (LCMS-V-C)

¹H RMN (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).

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-{2-fluor-4-[4-(metilamino)butil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilat de metil

45 O soluție de produs din Etapa A (45 mg, 0,05 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (3 ml) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat acid trifluoracetic (0,61 ml, 7,95 mmoli, 160 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 24 ore la temperatura mediului ambiant. S-a adăugat diclormetan (40 ml) și soluția a fost spălată cu amoniac apos și a fost concentrată *in vid*. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartuş de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 20% metanol în diclormetan a dus la obținerea produsului dorit sub formă de solid galben (22 mg, 0,03 mmol, 66%).

LC/MS (C₃₄H₃₈FN₇O₃S₂) 676 [M+H]⁺; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

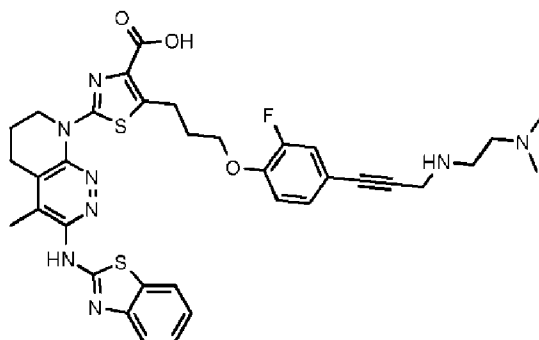
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 6,9, 4,3 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,42 (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).

Etapa C: Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[2-fluor-4-[4-(metilamino)butil]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic

La o soluție de produs din Etapa B (22 mg, 0,03 mmol, 1 echiv.) în 1,4-dioxan (3 ml) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (13,7 mg, 0,33 mmol, 10 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux peste noapte. Purificarea prin cromatografie automată pe coloană rapidă (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ cartus de silice) prin eluare cu un gradient de 0 - 25% amoniac metanolic 7N în diclormetan a dus la obținerea unui solid care a fost suspendat în acetat de etil (1,5 ml) și s-a adăugat acid clorhidric (4M în 1,4-dioxan; 54,5 μL, 0,22 mmol, 0,22 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 10 min, apoi solidele au fost colectate prin filtrare și uscate sub vid pentru a se obține produsul dorit sub formă de solid galben (11,4 mg, 0,02 mmol, 53%), sub formă de sare de acid clorhidric.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₃₇FN₇O₃S₂: 662,2383, găsit 662,2414

Exemplul 76: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonil-[2-(dimetilamino)etil]amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il) tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 1,00 g de compus din **Prepararea 3a** (1,66 mmol, 1 echiv.) și 413 mg de *tert*-butil *N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-prop-2-inil-carbamate (1,83 mmol, 1,1 echiv.) ca alchină adecvată, produsul dorit a fost izolat ca solid galben.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,27 (brt, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (brt, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,82 (brs, 2H), 2,45 (brs, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,43 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) 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, 44,6, 43,1, 30,7, 28,5, 24,2, 23, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₄₃ClFN₆O₅S: 701,2683, găsit 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-[tert-butoxycarbonil-[2-(dimetilamino)etil]amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald II** pornind de la produsul din *Etapa A* și 1,3-benzotiazol-2-amină, s-a obținut produsul dorit.

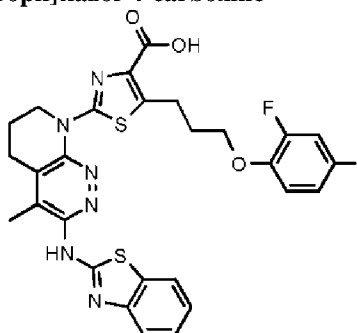
LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₄₈FN₈O₅S₂: 815,3, găsit 815,4.

Etapa C: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotejare și hidroliză** urmată de purificarea prin cromatografie preparativă în fază inversă (C18, 25 mM NH₄HCO₃ în apă : MeCN) pornind de la produsul din *etapa B*, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₈FN₈O₃S₂: 701,2487, găsit 701,2483.

Exemplul 77: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilic



5 **Etapa A:** 5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsilil etoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 2,00 g de produs din **Prepararea 3b** (3,19 mmol, 1 echiv.) și 835 mg de 2-fluor-4-iodo-fenol (3,51 mmol, 1,1 echiv.) ca fenol adecvat, s-au obținut 2,31 g (randament 85%) de produs dorit.

10 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, 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, 1 H), 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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FIN}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 847,1423, găsit 847,1396.

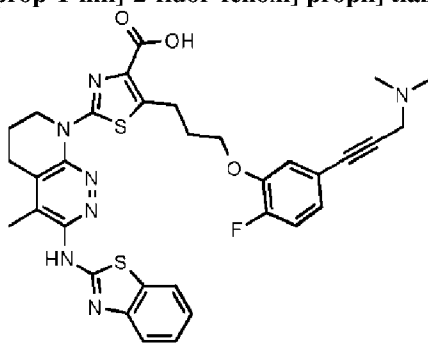
15 **Etapa B:** Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(2-fluor-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotejare și hidroliză** pornind de la produsul din **Etapa A** ca carbatat adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FIN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 703,0452, găsit 703,0427.

20

Exemplul 78: Acid 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-fluor-fenoxi] propil] tiazol-4-carboxilic



25 **Etapa A:** 5-[3-(2-fluor-5-iodo-fenoxi)propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoxi metil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 390 mg de produs din **Prepararea 3b** (0,622 mmol, 1 echiv.) și 177 mg de 2-fluor-5-iodo-fenol (0,746 mmol, 1,2 echiv.) ca fenol adecvat, s-au obținut 416 mg (randament 79%) din produsul dorit.

30 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, 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, 1 H), 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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FIN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 847,1423, găsit 847,1416.

35 **Etapa B:** 5-[3-[5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-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-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 310 mg de produs din *Etapa A* (0,366 mmol, 1,0 echiv.) și 91 mg *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amină (1,10 mmol, 3 echiv.) ca acetilenă adecvată, s-au obținut 251 mg (randament 85%) din produsul dorit.

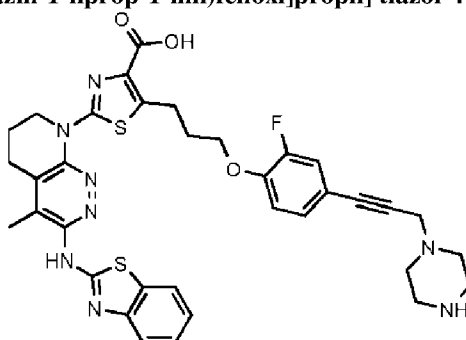
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,03 (m, 1 H), 5,82 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₄₉FN₇O₄S₂Si: 802,3035, găsit 802,3028.

Etapa C: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotejare și hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa B* sub formă de carbamat adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₃₃FN₇O₃S₂: 658,2064, găsit 658,2045.

Exemplul 79: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic



Etapa A: Acid 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-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

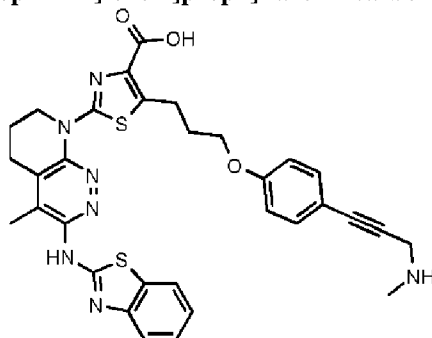
Folosind **Procedură generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, paraformaldehida ca aldehydă și *tert*-butil piperazin-1-carboxilat ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Amestecul produsului din *Etapa A* (207 mg, 0,25 mmol) și HFxPyr (2,5 mmol, 10 echiv.) în acetonitril (4,3 ml) au fost agitate la 60°C timp de 2,5 ore. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de 24 g de silicagel folosind DCM și MeOH (NH₃) ca eluanți pentru a se obține 143 mg (79%) din produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₆FN₈O₃S₂: 699,2330, găsit 699,2322.

Exemplul 80: Acid 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-carboxilic



Etapa A: 5-[3-(4-iodofenoxi)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-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 313 mg de produs din **Prepararea 3b** (0,50 mmol, 1,0 echiv.) și 110 mg de *4-iodo-fenol* (0,50 mmol, 1,0 echiv.) ca fenol adecvat, s-au obținut 328 mg (randament 63%) din produsul dorit.

¹H RMN (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 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 0,9 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C RMN (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, 1,3,0, 2,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₂IN₆O₄S₂Si: 829,1517, găsit 829,1517.

Etapa B: 5-[3-[4-[3-*terț*-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-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 3304 mg de produs din *Etapa A* (0,294 mmol, 1,0 echiv.) și 100 mg *N-metil-N-prop-2-inil-carbamat de terț-butil* (0,588 mmol, 2 echiv.) ca acetilenă adecvată, s-au obținut 172 mg (randament 67%) din produsul dorit.

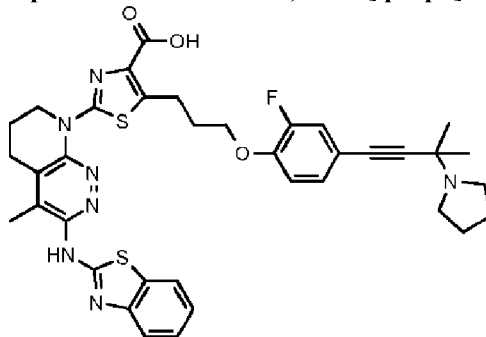
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,2 (brs, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,84 (brs, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C RMN (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, 31,6, 33,7, 31,0, 23,28,5, 23,0, 23,0, 23,0, 8, 13,0, -0,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₇O₆S₂Si: 870,3497, găsit 870,349.

Etapa C: Acid 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-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotejare și hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa B* ca carbamat adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₂N₇O₃S₂: 626,2002, găsit 626,2004.

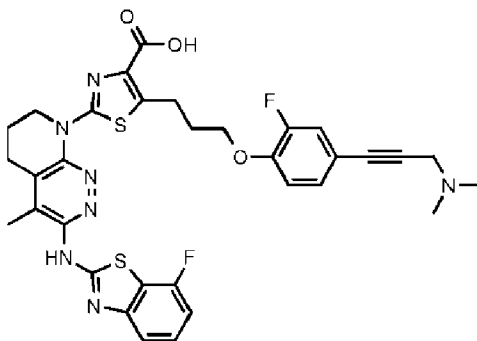
Exemplul 81: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-metil-3-pirolidin-1-il-but-1-inil)fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic



Folosind **Procedură generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, acetona ca cetonă și pirolidina ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₃₉FN₇O₃S₂: 712,2534, găsit 712,2522.

Exemplul 82: Acid 5-[3-[4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*] piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

- 5 Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 500 mg de produs din **Prepararea 3a** (0,80 mmol, 1,0 echiv.) și 100 mg *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amină (1,2 mmol, 1,5 echiv.) ca acetilenă adecvată, s-au obținut 254 mg (randament 50%) din produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₀ClFN₅O₃S: 558,1736, găsit 558,1729.

- 10 **Etapa B:** 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-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-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald II** plecând de la 254 mg de produs din *Etapa A* (0,45 mmol, 1,0 echiv.) și 153 mg 7-fluor-1,3-benzotiazol-2-amină (0,91 mmol, 2,0 echiv.), s-au obținut 161 mg (51% randament) de produs dorit.

- 15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,59 (brs, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (t, 1 H), 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 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₄F₂N₇O₃S₂: 690,2127, găsit 690,2110.

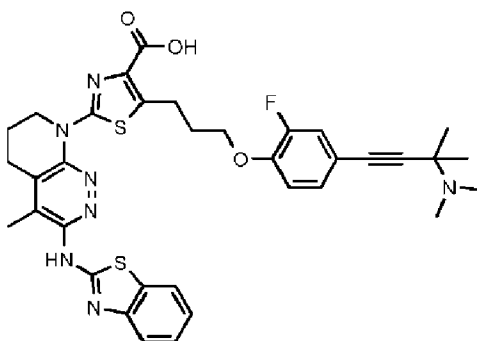
Etapa C: Acid 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic

- 25 Folosind **Procedura generală de deprotejare și hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa B* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₁FN₇O₃S₂: 676,1970, găsit 676,1958.

Exemplul 83: Acid 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-fluor-fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic

30

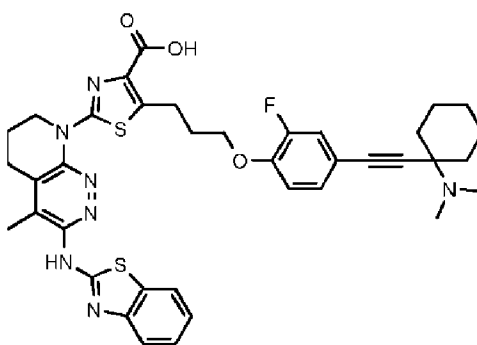


Folosind **Procedura generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, acetona ca cetona și dimetil amină ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

35

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2377, găsit 686,2361.

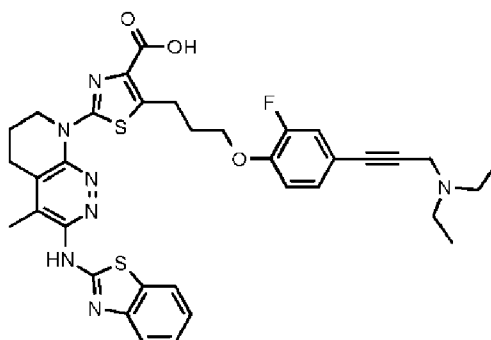
Exemplul 84: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[2-[1-(dimetilamino)ciclohexil]etinil]-2-fluor-fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic



Folosind **Procedura generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, ciclohexanona ca cetonă și dimetil amină ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₈H₄₁FN₇O₃S₂: 726,2690, găsit 726,2676.

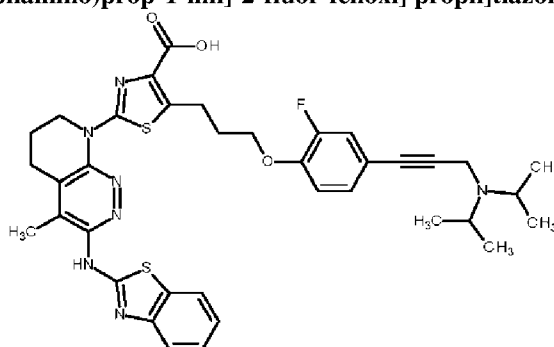
Exemplul 85: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diethylamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic



Folosind **Procedura generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, paraformaldehida ca aldehydă și diethyl amină ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2377, găsit 686,2386.

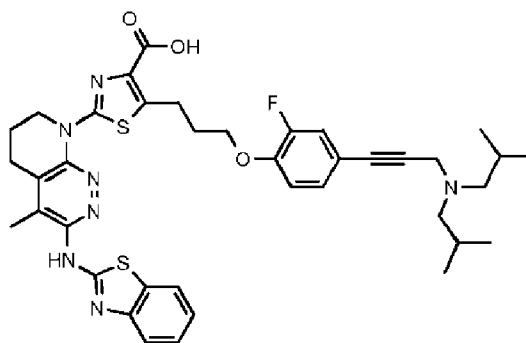
Exemplul 86: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diisopropilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic



Folosind **Procedura generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, paraformaldehidă ca aldehydă și diisopropil amină ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₄₁FN₇O₃S₂: 714,2690, găsit 714,2681.

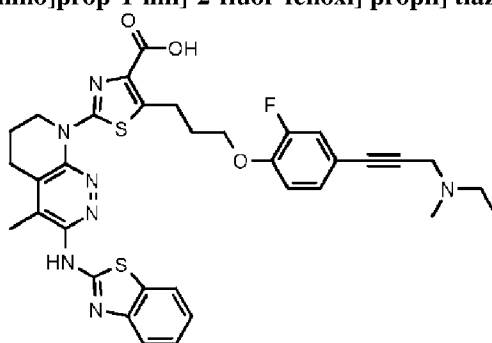
Exemplul 87: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diisobutilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi] propil] tiazol-4-carboxilic



Folosind **Procedura generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, paraformaldehida ca aldehydă și *N*-izobutil-2-metil-propan-1-amina ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculat pentru C₃₉H₄₅FN₇O₃S₂: 742.3003, găsit 742,3001.

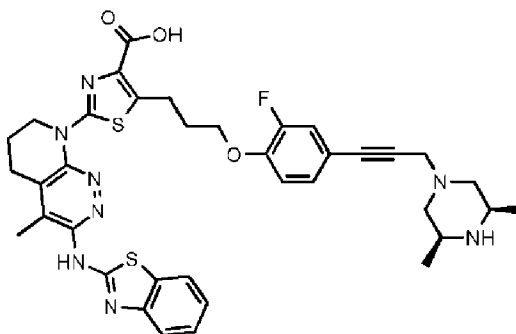
Exemplul 88: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[etil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi] propil] tiazol-4-carboxilic



Folosind **Procedura generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, paraformaldehida ca aldehydă și *N*-metiletanamină ca amină secundară adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₅FN₇O₃S₂: 672,2221, găsit 672,2206.

Exemplul 89: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: Acid 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*)-4-*terț*-butoxicarbonil-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedură generală de preparare de amine propargilice catalizate cu argint** plecând de la produsul din **Prepararea 3c**, paraformaldehida ca aldehydă și *terț*-butil (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilat ca amină secundară adecvată, s-au obținut 215 mg (randament 62%) din produsul dorit.

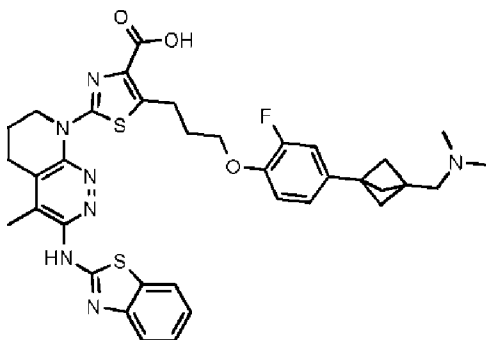
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (dm, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,2 (dm, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,62/2,25 (dd+) dd, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,19 (d, 6H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₄₈FN₈O₅S₂: 827,3167, găsit 827,3186.

Etapa B: Acid 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,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotezare și hidroliză** (fără LiOH × H₂O hidroliza) pornind de la produsul din **Etapa A** ca carbatat adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₄₀FN₈O₅S₂: 727,2643, găsit 727,2641.

Exemplul 90: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-fluor-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-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la produsul din **Prepararea 4a** și din **Prepararea 3b** ca alcool adecvat, produsul brut dorit a fost izolat și transferat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

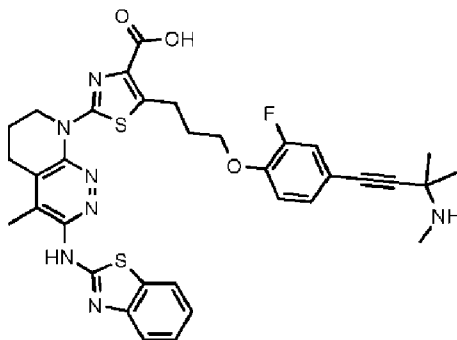
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₅FN₇O₄S₂Si: 844,3505, găsit 844,3485.

Etapa B: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotezare și hidroliză** urmată de rePurificarea prin cromatografie preparativă în fază inversă (C18, 25 mM NH₄HCO₃ în apă : MeCN) pornind de la produsul din **Etapa A**, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₉FN₇O₃S₂: 700,2534, găsit 700,2515.

Exemplul 91: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi] propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluor-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la produsul din **Prepararea 3a** și *N*,2-dimetilbut-3-in-2-amină, s-au obținut 417 mg de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,23 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₂₈H₃₂ClFN₅O₃S: 572,1898; găsit: 572,1888.

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-fluor-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald II** plecând de la produsul din *Etapa A* și 1,3-benzotiazol-2-amină, s-au obținut 77 mg de produs dorit.

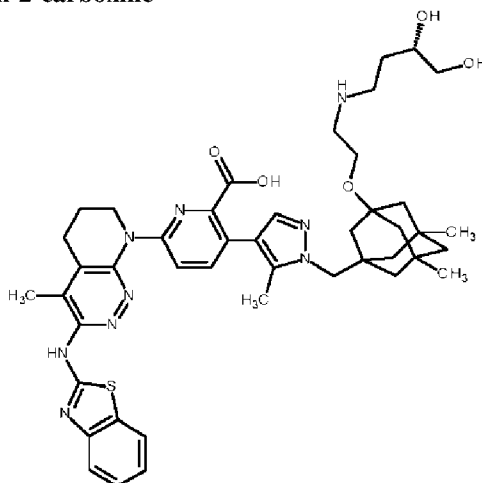
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2383; găsit 686,2380

Etapa C: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa B*, s-au obținut 22 mg de produs dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₅FN₇O₃S₂: 672,2227; găsit: 672,2224.

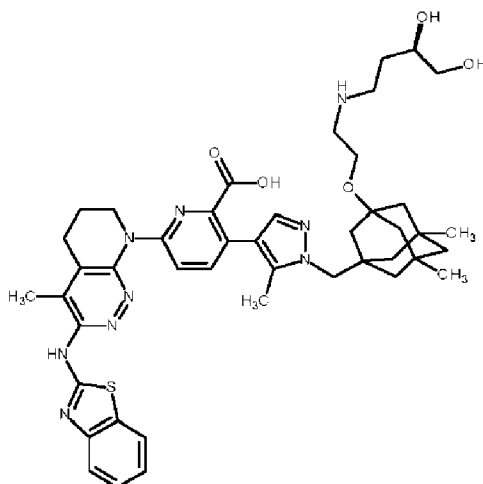
Exemplul 92: Acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5H)-il}-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 2-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina ca amină adecvată, a fost obținut un compus cu o amină protejată cu dihidroxi. Hidroliza cu o soluție de HCl 10% (rt, 1 h) și purificare prin HPLC preparativă (folosind acetonitril și NH₄ apos 5 mM HCO₃ soluție ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₅N₉O₅: 822,4125, găsit: 822,4120.

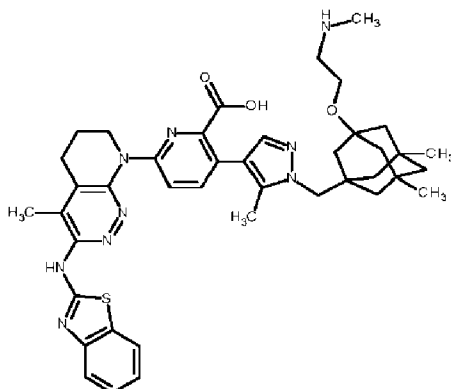
Exemplul 93: Acid 6-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5H)-il}-3-(1-{[3-(2-{[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina ca amină adecvată, a fost obținut un compus cu o amină protejată cu dihidroxil. Hidroliza cu o soluție de HCl 10% (rt, 1 h) și purificare prin HPLC preparativă (folosind acetonitril și NH₄HCO₃ soluție ca eluanți) a dus la obținerea produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, găsit: 822,4124.

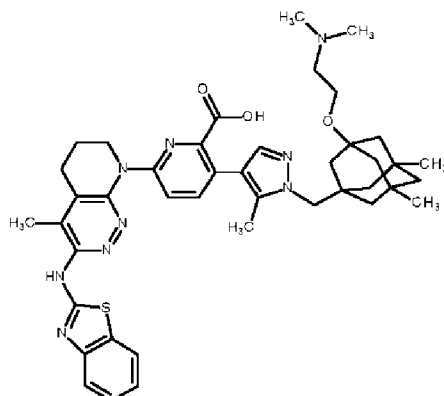
- 10 **Exemplul 94:** Acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-({3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il} metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



- 15 Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și metilamina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₀N₉O₃S: 748,3757, găsit: 748,3746.

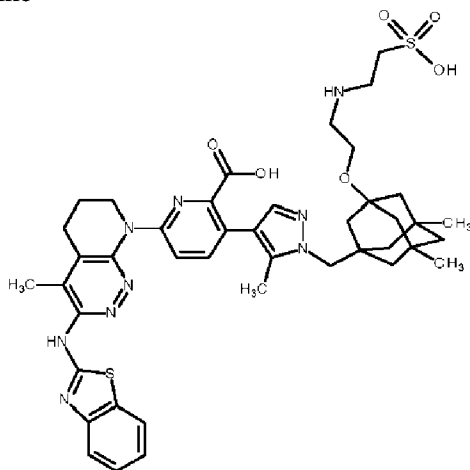
- 20 **Exemplul 95:** Acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și dimetilamină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

5 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₃S: 762,3914, găsit: 762,3912.

Exemplul 96: Acid 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}piridin-2-carboxilic

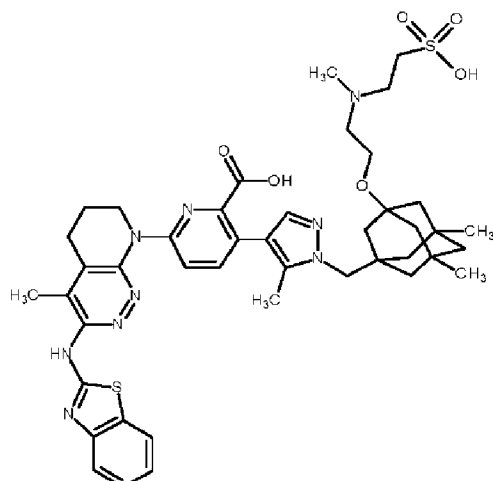


10

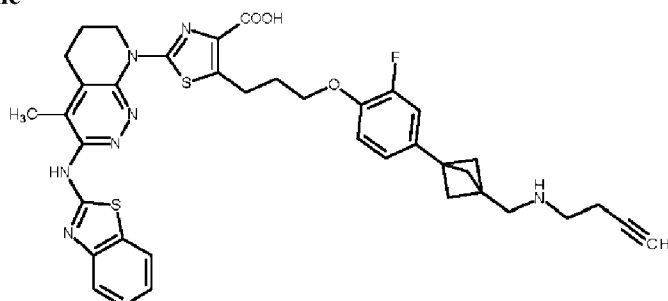
Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și taurina ca amină adecvată și K₂CO₃ (10 echiv.) ca bază în timpul etapei de substituție s-a obținut produsul dorit.

15 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₆S₂: 842,3482, găsit: 842,3487.

Exemplul 97: Acid 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}piridin-2-carboxilic

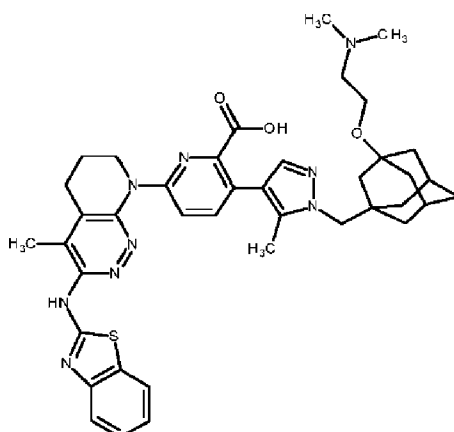


Exemplul 98: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-5-{3-[4-(3-[(but-3-in-1-il)amino]metil)biciclo[1.1.1] pentan-1-il)-2-fluorfenoxi] propil}-1,3-tiazol-4-carboxilic



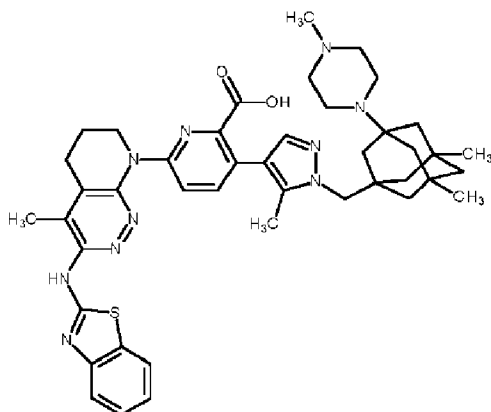
5

Exemplul 99: Acid 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]piridin-2-carboxilic

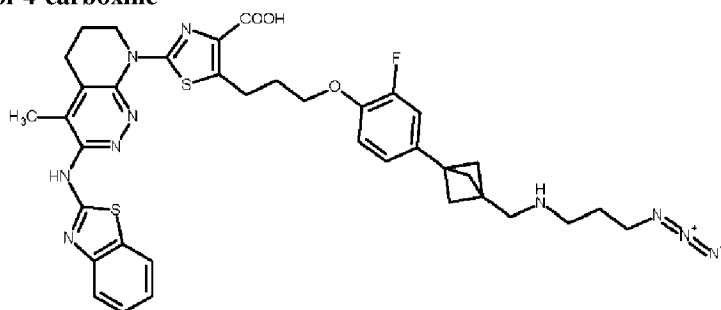


10

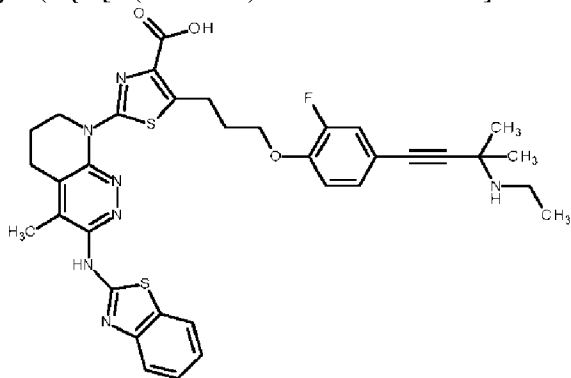
Exemplul 100: Acid 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-(1-{[3,5-dimetil-7-(4-metilpiperazin-1-il)adamantan-1-il]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilic



Exemplul 101: Acid 5-{3-[4-(3-[(3-azidopropil)amino]metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorfenoxi]propil}-2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro pirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Exemplul 102: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-c]piridazin-8(5H)-il)-5-(3-{4-[3-(etilamino)-3-metilbut-1-in-1-il]-2-fluorfenoxi} propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[4-[3-(*terț*-butoxicarbonilamino)-3-metil-but-1-inil]-2-fluor-fenoxi] propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 1,00 g de produs din **Prepararea 3a** (1,66 mmol) și 330 mg (1,1 echiv.) de *terț*-butil N-(1,1-dimetilprop-2-inil)carbammat ca alchină adecvată, s-au obținut 742 mg (68%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,17 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,07 (brs, 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 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₈ClFN₅O₅S: 658,2266, găsit: 658.2245

Etapa B: 5-[3-[4-(3-amino-3-metil-but-1-inil)-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro -5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Amestecul produsului din *Etapa A* (740 mg, 1,12 mmol) și HFxPyr (3 echiv.) în acetonitril (5 ml/mmol) au fost agitate la 50°C timp de 1 oră. După ce substanțele volatile au fost îndepărtate, purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, folosind EtOAc și MeOH (NH₃) ca eluanți) a dus la obținerea a 560 mg (89%) din produsul dorit.

¹H RMN (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); **¹³C RMN** (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, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₀ClFN₅O₃S: 558,1742, găsit: 558,1730.

Etapa C: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-(etilamino)-3-metil-but-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Amestecul produsului din *Etapa B* (550 mg, 0,98 mmol), *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amină (0,52 ml, 3 echiv.) și iodetan (0,12 ml, 1,5 echiv.) în *N,N*-dimetilformamidă (5 ml/mmol) a fost agitate la temperatura camerei timp de 3 ore. După ce substanțele volatile au fost îndepărtate, intermediarul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silice gel, folosind EtOAc și MeOH (NH₃) ca eluanți) pentru a se obține 570 mg (99%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,07 (brn, 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 (qn, 2H), 2,05 (qn, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,26 (t, 3H); **¹³C RMN** (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]⁺ calculat pentru C₂₉H₃₄ClFN₅O₃S: 586,2055, găsit: 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** plecând de la 570 mg de produs din *Etapa C* (0,98 mmol) și 292 mg (2 echiv.) de 1,3-benzotiazol-2-amină, s-au obținut 420 mg (61%) din produsul dorit.

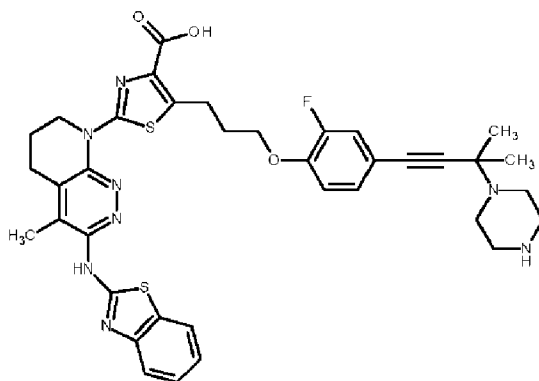
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,98 (m, 2H), 7,88 (brs, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (dm, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, 3H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₉FN₇O₃S₂: 700,2540, găsit: 700,2532.

Etapa E: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

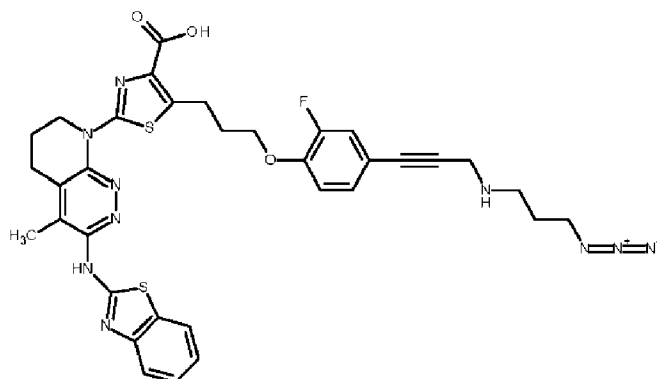
La produsul de la *Etapa D* (420 mg, 0,60 mmol) într-un amestec 2:1 de 1,4-dioxan și apă (7,5 ml/mmol) s-au adăugat 50 mg (2 echiv.) de LiOH x H₂O, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După îndepărtarea substanelor volatile, purificarea prin cromatografie preparativă în fază inversă (C18, 0,1% TFA în apă: MeCN) a dus la obținerea a 33 mg (8%) de compus dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2383, găsit: 686,2378.

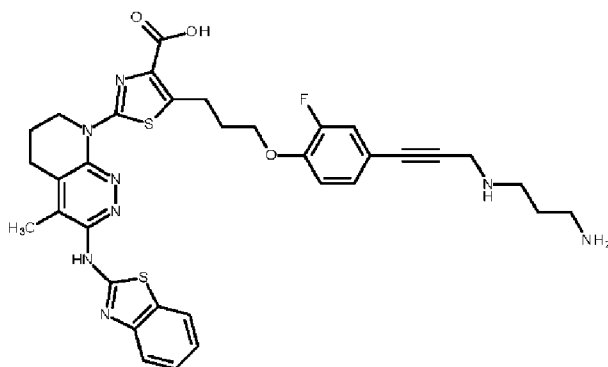
Exemplul 103: Acid 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-c]piridazin-8(5H)-il]-5-(3-{2-fluor-4-[3-metil-3-(piperazin-1-il)but-1-in-1-il] fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



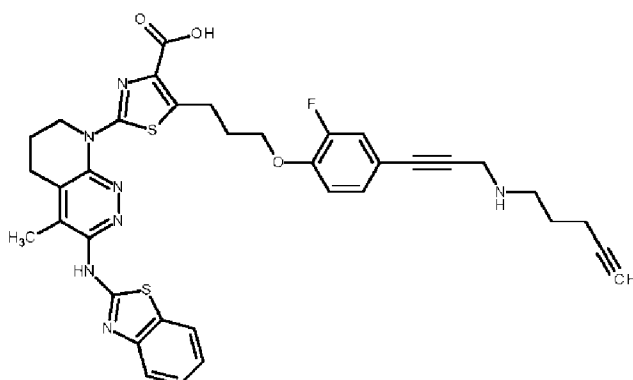
Exemplul 104: Acid 5-[3-(4-{3-[(3-azidopropil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorfenoxi) propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



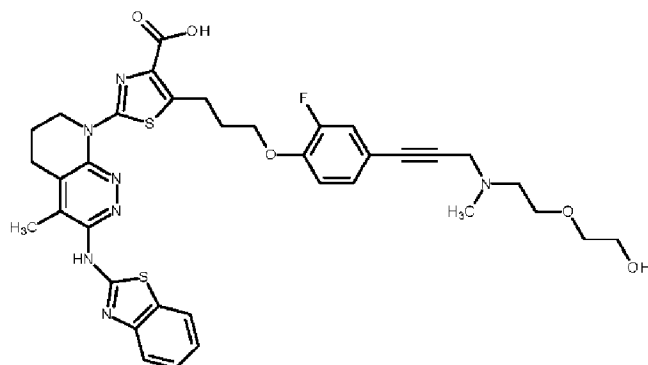
Exemplul 105: Acid 5-[3-(4-{3-[(3-aminopropil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluor fenoxi)propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



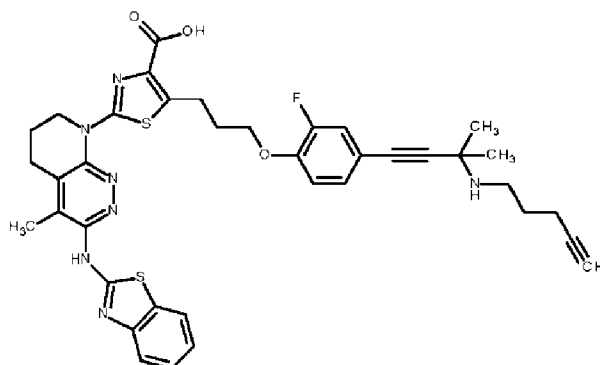
Exemplul 106: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il}-5-[3-(2-fluor-4-{3-[(pent-4-in-1-il)amino]prop-1-in-1-il} fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



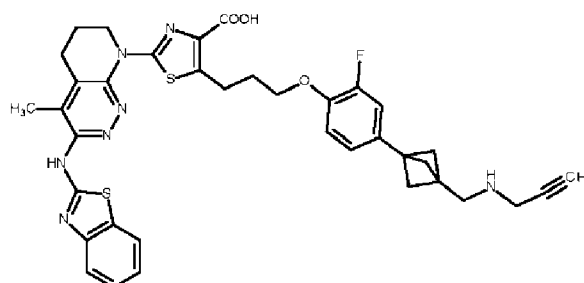
Exemplul 107: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il}-5-[3-[2-fluor-4-(3-{[2-(2-hidroxietoxi)etil](metil)amino} prop-1-in-1-il)fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



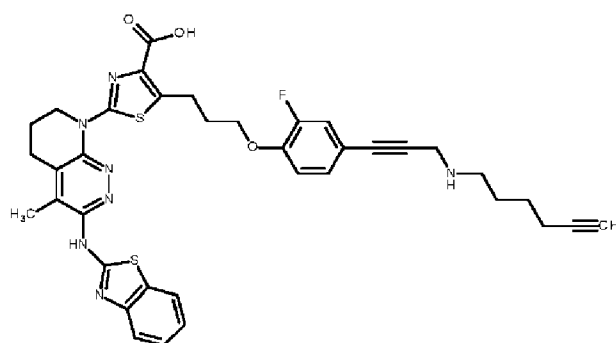
Exemplul 108: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro pirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-5-[3-(2-fluor-4-{3-metil-3-[(pent-4-in-1-il)amino]but-1-in-1-il}fenoxi) propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



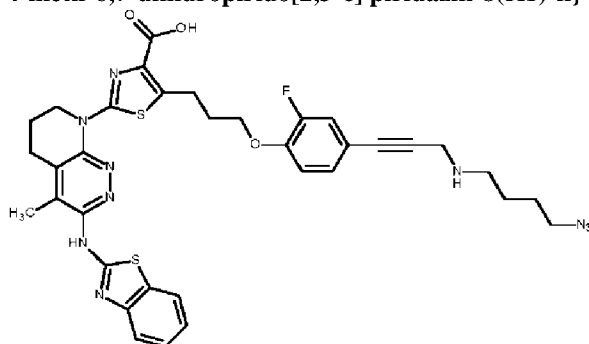
Exemplul 109: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-5-[3-[2-fluor-4-(3-[(prop-2-in-1-il)amino]metilbiciclo [1.1.1]pentan-1-il)fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



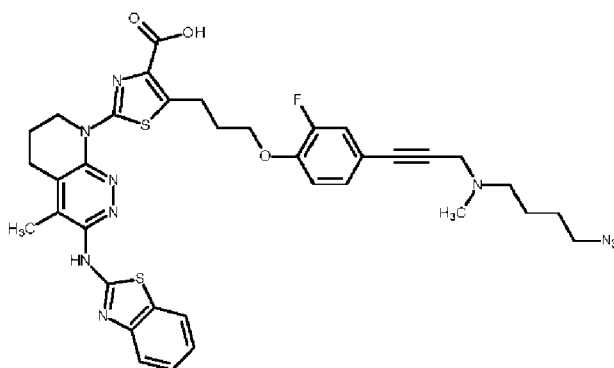
Exemplul 110: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-5-[3-(2-fluor-4-{3-[(hex-5-in-1-il)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



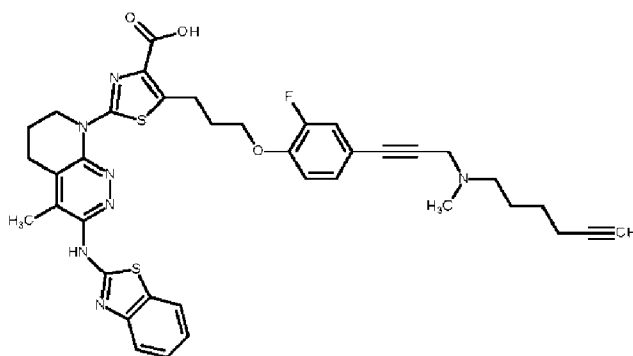
Exemplul 111: Acid 5-[3-(4-{3-[(4-azidobutil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorfenoxi) propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*] piridazin-8(*5H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic



- 5 **Exemplul 112:** Acid 5-[3-(4-{3-[(4-azidobutil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluor fenoxi)propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*] piridazin-8(*5H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxilic

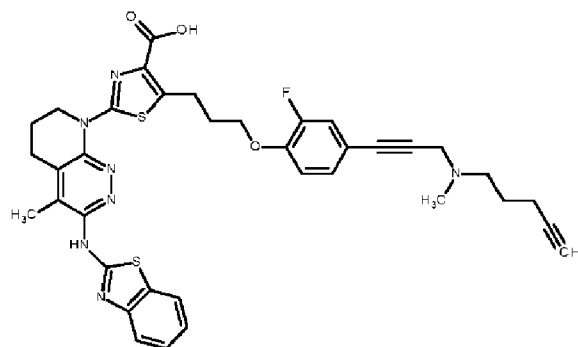


- 10 **Exemplul 113:** Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il}-5-[3-(2-fluor-4-{3-[(hex-5-in-1-il)(metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic

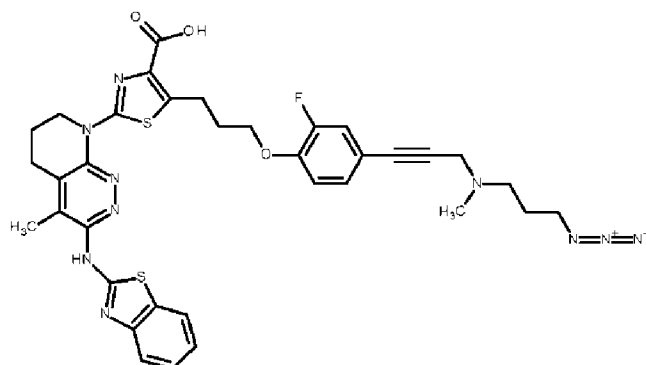


15

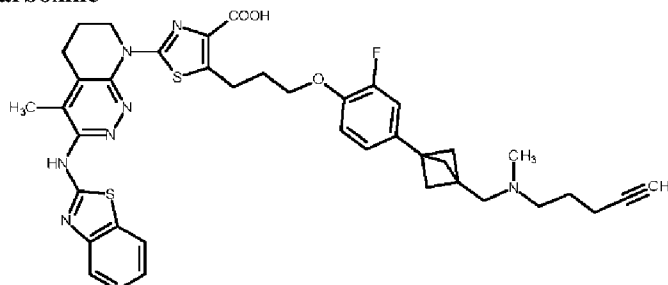
Exemplul 114: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il}-5-[3-(2-fluor-4-{3-[metil(pent-4-in-1-il)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



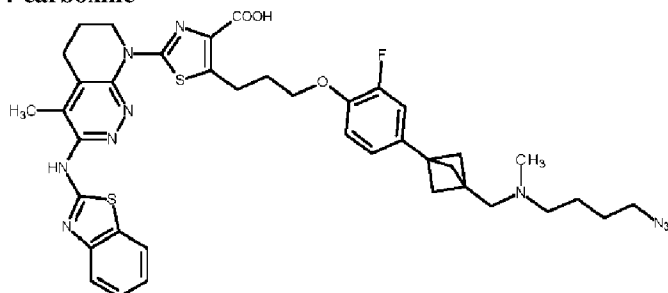
Exemplul 115: Acid 5-[3-(4-{3-[(3-azidopropil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic



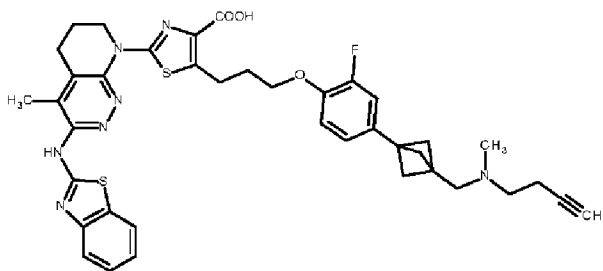
Exemplul 116: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro pirido [2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il]-5-{3-[2-fluor-4-(3-{[metil(pent-4-in-1-il)amino]metil biciclo [1.1.1]pentan-1-il)fenoxi]propil-1,3-tiazol-4-carboxilic



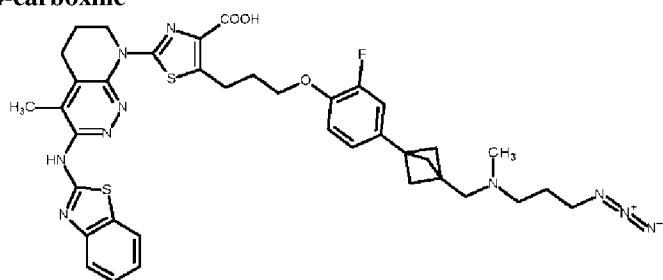
Exemplul 117: Acid 5-{3-[4-(3-{[(4-azidobutil)(metil)amino]metil}biciclo[1.1.1] pentan-1-il)-2-fluorfenoxi]propil}-2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic



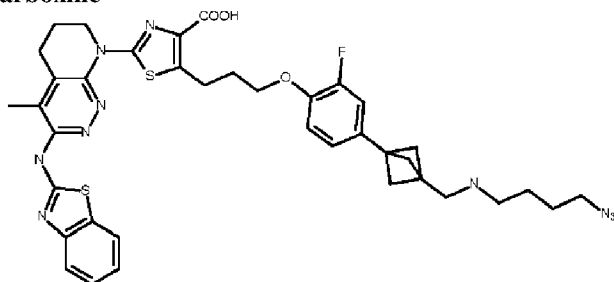
Exemplul 118: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(*5H*)-il]-5-{3-[4-(3-{[(but-3-in-1-il)(metil)amino]metil}biciclo [1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorfenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



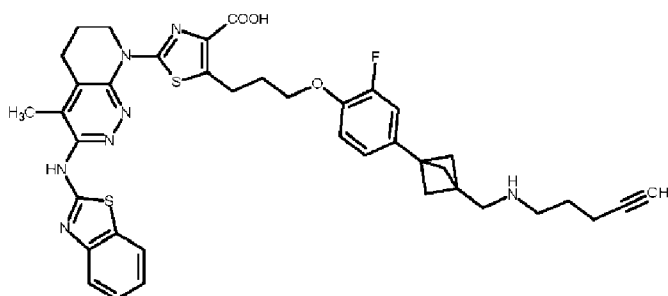
Exemplul 119: Acid 5-{3-[4-(3-{[(3-azidopropil)(metil)amino]metil}biciclo[1.1.1] pentan-1-il)-2-fluorfenoxi]propil}-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic



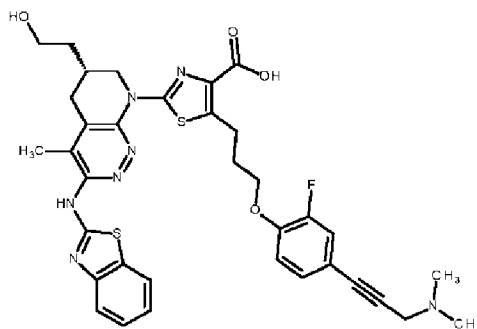
Exemplul 120: Acid 5-{3-[4-(3-1[(4-azidobutil)amino]metil}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorfenoxi]propil}-2-13-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro pirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-1,3-tiazol-4-carboxilic



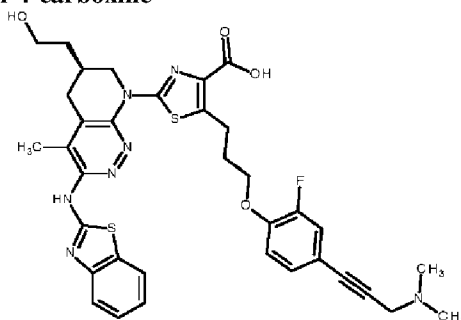
Exemplul 121: Acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-5-{3-[2-fluor-4-(3-{[(pent-4-in-1-il)amino]metil}biciclo [1.1.1]pentan-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilic



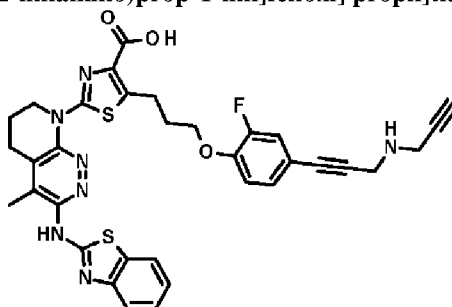
Exemplul 122: Acid 2-[(6*R*)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(2-hidroxietyl)-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic



Exemplul 123: Acid 2-[(6S)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(2-hidroxietil)-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il]-5-[3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilic



Exemplul 124: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[2-fluor-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-carboxilic de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** pornind de la produsul din **Exemplul 77**, etapa A (2,30 g, 2,71 mmol, 1,0 echiv.) și 1,26 g de *N*-prop-2-inilprop-2-in-1-amină (13,58 mmol, 5 echiv.) ca acetilenă adecvată, s-au obținut 793 mg (36%) din produsul dorit.

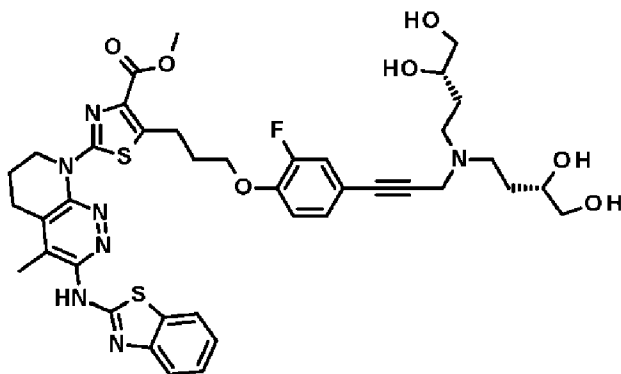
LC/MS ($C_{41}H_{47}FN_7O_4S_2Si$) 812 $[M+H]^+$.

Etapa B: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de deprotejare și hidroliză** pornind de la produsul din etapa A (900 mg, 1,10 mmol), s-au obținut 222 mg (30%) din produsul dorit.

^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,48 (br., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (br., 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); **^{13}C RMN** (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):** $[L+H]^+$ calculat pentru $C_{34}H_{31}FN_7O_3S_2$: 668,1914, găsit: 668,1907.

Exemplul 125: Acid 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[(3)S]-3,4-dihidroxibutil}amino)prop-1-in-1-il)-2-fluorofenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)prop-1-ynyl]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind Procedura generală Sonogashira plecând de la 3,00 g de produs din **Prepararea 3a** (5,0 mmol) și 1,55 g de *tert*-butil N-prop-2-ynilcarbamate (2 echiv.) ca acetilenă adecvată, s-au obținut 2,79 g de produs dorit (89%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,34 (brt, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,17 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,95 (brd, 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculat pentru C₃₀H₃₄ClFN₅O₅S: 630,1953, găsit 630,1945.

Etapa B: 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-ynyl)-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Amestecul de produs din Etapa A (2,19 g, 3,47 mmol), piridină și acid fluorhidric (1:1) (3,44 g, 10,0 echiv.) în MeCN (17,3 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1,5 ore. Purificarea prin cromatografie rapidă (silicagel, DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (1,81 g, 98,5%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,26 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,36 (NH₃⁺, br., 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-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]⁺ calculat pentru C₂₅H₂₆ClFN₅O₃S: 530,1429, găsit 530,1410.

Etapa C: (4S)-4-(2-iodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan

La amestecul de PPh₃ (11,84 g, 2,2 echiv.), imidazol (3,07 g, 2,2 echiv.) și 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol (2,92 ml, 20,52 mmol) în diclorometan (103 ml) s-a adăugat iod (11,46 g, 2,2 echiv.) în porțiuni la 0°C, apoi s-a agitat la rt timp de 18 h. Apoi, reacția a fost stinsă cu 100 ml de soluție Na₂S₂O₃ și fazele au fost separate, faza organică a fost spălată cu saramură, uscată și purificată prin cromatografie rapidă (silicagel, heptan și heptan-MTBE ca eluanți) pentru a se obține compusul dorit (2,90 g, 55%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 108,7, 75,8, 68,3, 37,9, 27,3, 26,0, 3,5; **GC-MS** (EI, M⁺): 255,79.

Etapa D: 5-[3-[4-[3-bis[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]amino]prop-1-ynil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Amestecul de produs din Etapa B (500 mg, 0,94 mmol), produsul din Etapa C (483,2 mg, 2,0 echiv.) și *N*-etil-*N*-izopropil-propan-2-amina (1,0 ml, 6 echiv.) în *N,N*-dimetilformamidă (4,7 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 6 ore. S-au adăugat 10 ml dintr-o soluție 2 M de dimetilamină și amestecul de reacție a fost agitat în continuare timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu apă și soluție saturată de NaHCO₃ și extras cu EtOAc. Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate, concentrate și purificate prin HPLC preparativă (MeCN, NH₄HCO₃) pentru a se obține compusul dorit (100 mg, 13%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-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]⁺ calculat pentru C₃₉H₅₀ClFN₅O₇S: 786,3104, găsit 786,3111.

Etapă 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind Procedura Generală Buchwald I, pornind de la 100 mg de produs din Etapa D (0,127 mmol) și purificare HPLC preparativă (MeCN, NH_4HCO_3), s-au obținut 90 mg de produs dorit (78%).

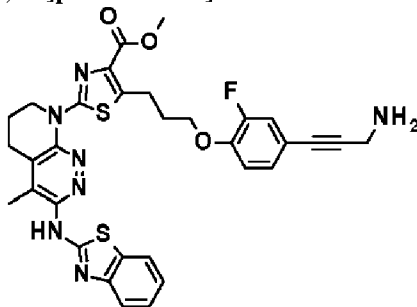
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,90 (brs, 1H), 7,60 (brs, 1H), 7,37 (brm, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (brm, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,45/3,98 (dd+dd, 4H), 4,26 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,3 (s, 6H), 1,24 (s, 6H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 900,3588, găsit 900,3591.

Etapă F: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Amestecul de produs din Etapa E (90 mg, 0,1 mmol) și $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (95 mg, 22,6 echiv.) în 1,4-dioxan (1 ml) și apă (1 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și la 50°C timp de 2 ore. După tratarea cu acid clorhidric (8 mmoli) și agitarea la temperatura camerei timp de 4 ore, s-a adăugat o soluție saturată de NaHCO_3 și un amestec 1:1 de apă și saramură și produsul dorit a fost filtrat (33 mg, 40%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 806,2806, găsit 806,2803.

Exemplul 126: 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-inil)-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil



Etapă 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-(terț-butoxicarbonilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat metil

Folosind Procedura generală Buchwald I plecând de la 4,60 g de produs din Exemplul 125, Etapa A și 2,20 g (2 echiv.) de 2-aminobenzotiazol urmată de o Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel folosind heptan, EtOAc și MeOH (1,2% NH_3) ca eluanți), s-au obținut 4,02 g (74%) de produs dorit.

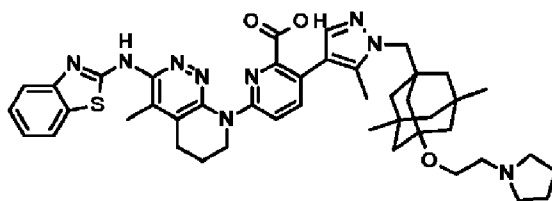
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,90 (br., 1H), 7,61 (br., 1H), 7,37 (brt., 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,19 (br., 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ^{13}C RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 744,2438, găsit: 744,2425.

Etapă B: 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-inil)-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilat de metil

Amestecul de produs din Etapa A (4,00 g, 5,38 mmol), piridină și acid fluorhidric (1:1) (5,33 g, 10 echiv.) în MeCN (27 ml) a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și MeOH (NH_3) ca eluanți) a dus la obținerea compusul dorit.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 644,1914, găsit: 644,1913.

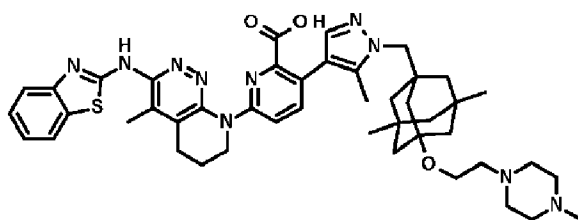
Exemplul 127: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la **Prepararea 12** și pirolidină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₄N₉O₃S: 788,4070, găsit: 788,4068.

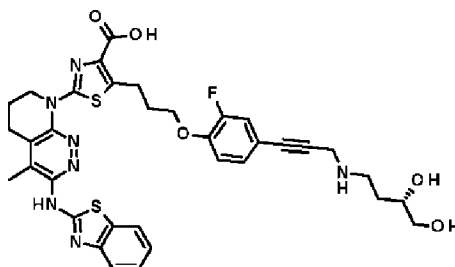
Exemplul 128: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la **Prepararea 12** și 1-metilpiperazina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ calculat pentru C₄₅H₄₈N₁₀O₃S: 409,2207, găsit: 409,2208.

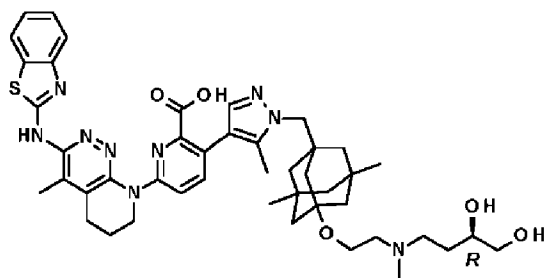
Exemplul 129: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[[3S)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Amestecul produsului din **Prepararea 3c** (400 mg, 0,67 mmol), paraformaldehidă (400 mg, 20 echiv.), (2S)-4-aminobutan-1,2-diol, acid clorhidric (1:1) (754,3 mg, 8 echiv.), trietilamină (2,3 ml, 25 echiv.), CuI (127 mg, 1 echiv.) și site moleculare (0,5 g) în etanol (3,3 ml) a fost păstrat într-un reactor cu microunde Anton-Paar la 120°C timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, folosind heptan, EtOAc și MeOH/NH₃ (0,6 N) ca eluanți) și HPLC RF (Gemini, folosind apă cu 0,1% TFA și acetonitril ca eluanți) a dus la obținerea a 15,3 mg (3%) din produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₇FN₇O₅S₂: 718,2282, găsit: 718,2266.

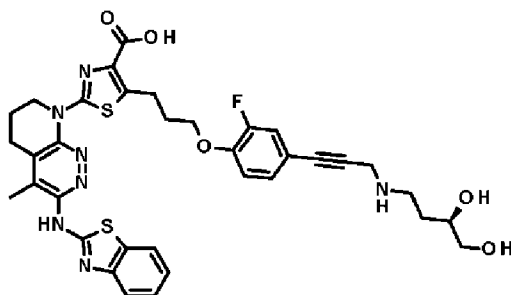
Exemplul 130: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[3R)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-*N*-metil-etanamină ca amină adecvată, s-a obținut un compus cu o amină protejată dihidroxi. Hidroliza cu o soluție de HCl 10% (rt, 1 h) și purificare prin HPLC preparativă (folosind acetonitril și NH₄HCO₃ soluție ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ calculat pentru C₄₅H₅₉N₉O₅S: 418,7180, găsit: 418,7167.

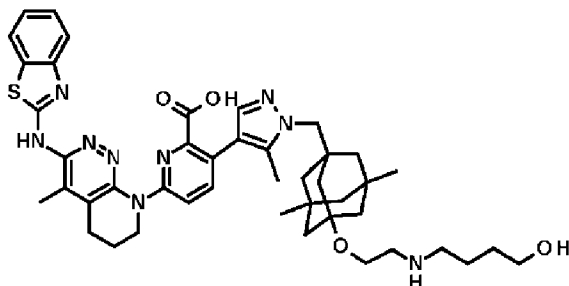
Exemplul 131: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Amestecul produsului din **Prepararea 3c** (200 mg, 0,33 mmol), paraformaldehidă (200 mg, 20 echiv.), (2*R*)-4-aminobutan-1,2-diol, acid clorhidric (1:1) (471 mg, 10 echiv.), trietilamină (1,2 ml, 25 echiv.), CuI (64 mg, 1 echiv.) și site moleculare (0,25 g) în etanol (1,6 ml) au fost păstrate într-un reactor cu microunde Anton-Paar la 120°C timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, folosind heptan, EtOAc și MeOH/NH₃ (0,6 N) ca eluanți) și HPLC RF (Gemini, folosind apă cu 0,1% TFA și acetonitril ca eluanți) a dus la obținerea a 43 mg (18%) din produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [L+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₇FN₇O₅S₂: 718,2282, găsit: 718,2281.

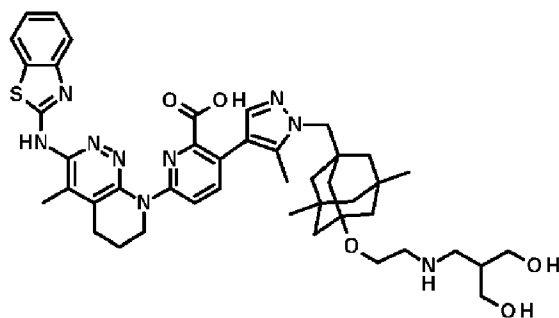
Exemplul 132: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 4-aminobutan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₄S: 806,4176, găsit: 806,4174.

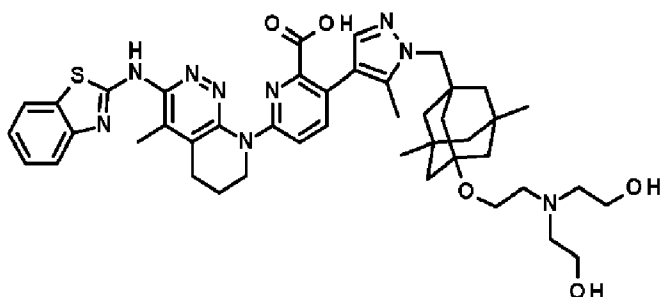
Exemplul 133: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanamină ca amină adecvată a fost obținut un compus cu o amină protejată cu dihidroxi. Hidroliza cu o soluție de HCl 10% (rt, 1 h) și purificare prin HPLC preparativă (folosind acetonitril și soluție NH₄HCO₃ apos 5 mM ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, găsit: 822,4099.

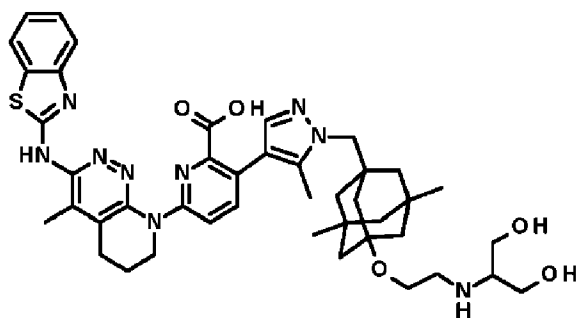
Exemplul 134: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hidroxietyl)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 2-(2-hidroxietylamin)etanol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, găsit: 822,4123.

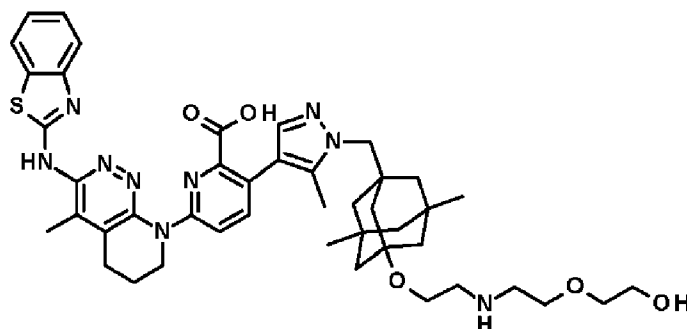
Exemplul 135: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 2-aminopropan-1,3-diol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₄N₉O₅S: 808,3969, găsit: 808,3965.

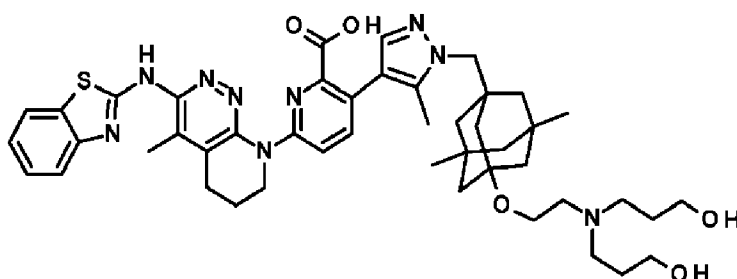
Exemplul 136: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hidroxietyl)etilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 2-(2-aminoetoxi)etanol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, găsit: 822,4116.

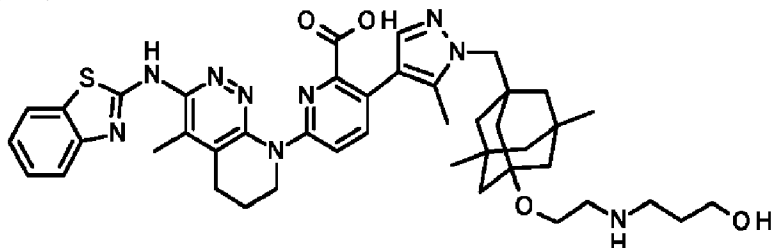
Exemplul 137: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 3-(3-hidroxiopropilamino)propan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₆H₆₀N₉O₅S: 850,4438, găsit: 850,4436.

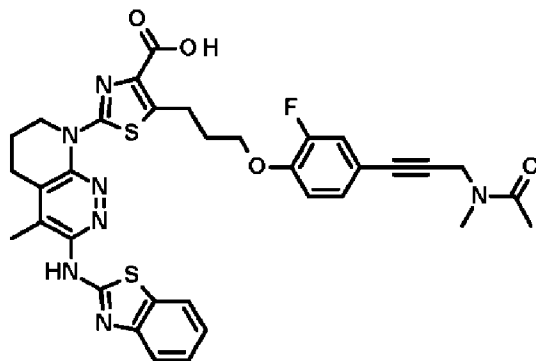
Exemplul 138: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 3-aminopropan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₄N₉O₄S: 792,4019, găsit: 792,4012.

Exemplul 139: Acid 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi] propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 4,00 g de produs din **Prepararea 3a** (6,63 mmol) și 2,24 g *N-metil-N-prop-2-inil-carbammat de terț-butil* (13,3 mmol, 2 echiv.) ca acetilenă adecvată, s-au obținut 2,40 g (55%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,23 (brs, 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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, 123,70, 123,70; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₁H₃₆ClFN₅O₅S: 644,2110, găsit: 644,2094.

Etapa B: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de metil

La 322 mg de produs din Etapa A (0,5 mmol) în 2,5 ml acetonitril s-au adăugat 0,9 ml de acid fluorhidric în piridină (20 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C până când nu s-a observat o altă conversie. Purificarea prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃)) a produs 258 mg (95%) de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (qn, 2H), 2,03 (qn, 2H), 1,99 (brs, 1 H); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₆H₂₈ClFN₅O₃S: 544,1585, găsit: 544,1570.

Etapa C: 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7 -dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

La 220 mg de produs din Etapa B (0,41 mmol) și 0,085 ml de TEA (1,5 echiv.) în 2 ml de diclorometan s-au adăugat 0,031 ml de clorură de acetil (1,1 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat până când nu s-a observat o altă conversie. Purificarea prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind DCM și MeOH (1,2% NH₃) ca eluanți) a dus la obținerea a 174 mg (73%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,34/7,31 (dd/dd, 1H), 7,23/7,20 (brd/brd., 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₃₀ClFN₅O₃S: 586,1691, găsit: 586,1690.

Etapa D: 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il] tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** plecând de la 170 mg (0,29 mmol) de produs din Etapa C și 87 mg (2 echiv.) de 1,3-benzotiazol-2-amină, s-au obținut 220 mg (98%) de produs dorit.

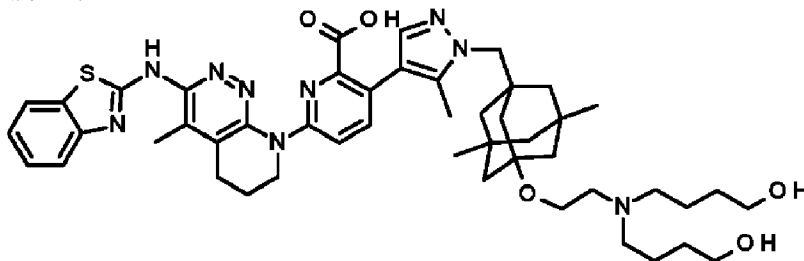
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₅H₃₅FN₇O₄S₂: 700,2176, găsit: 700,2180.

Etapa E: Acid 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic

Folosind **Procedura generală de hidroliză** pornind de la produsul din *Etapa D* ca ester metilic adecvat, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₃FN₇O₄S₂: 686,2023, găsit: 686,2019.

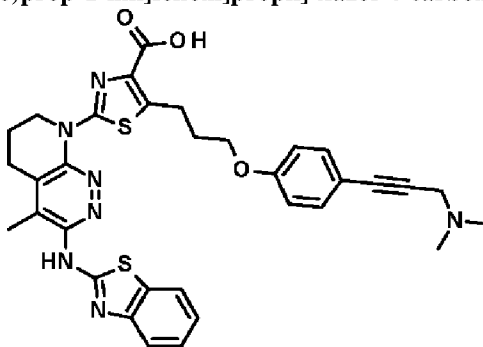
- 5 **Exemplul 140:** Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[[[3-[2-[bis(4-hidroxi-butil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



- 10 Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 4-(4-hidroxi-butilamino)butan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₈H₆₄N₉O₅S: 878,4751, găsit: 878,4752.

- 15 **Exemplul 141:** Acid 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-carboxilic



Etapa A: 4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenol

- 20 Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 10,0 g de 4-iodofenol (45,45 mmol) și 4,91 g (1,3 echiv.) de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amină, s-au obținut 3,29 g (41%) din produsul dorit.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,83 (brs, 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-(terț-butoxicarbonilamino)-5-[3-[terț-butil(difenil)silil]oxipropil]tiazol-4-carboxilat de metil

- 25 La produsul din **Prepararea 1a**, *Etapa C* (77,0 g, 243,7 mmol), imidazol (33,14 g, 2 echiv.) și DMAP (1,49 g, 0,05 echiv.) în DMF (973 ml) s-au adăugat prin picurare *terț*-butil(clor)difenilsilan (93,5 ml, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. După îndepărtarea substanțelor volatile, purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, folosind heptan și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea a 13,56 g (99%) de produs dorit.

- 30 ¹H RMN (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 (qn, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,99 (s, 9H); ¹³C RMN (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, 27,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₉H₃₉N₂O₅SSi: 555,2349, găsit: 555,2336.

- 35 **Etapa C: 2-[terț-butoxicarbonil-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-[terț-butil(difenil)silil]oxipropil]tiazol-4-carboxilat de metil**

Folosind **Procedura generală de alchilare** plecând de la 34,95 g (63 mmol) de produs din *Etapa B* și 25,0 g (1,2 echiv.) de 3,6-diclor-4-(3-iodopropil)-5-metil-piridazină ca compus de iod adecvat, s-au obținut 51,0 g (randament cantitativ) din produsul dorit.

- 40 ¹H RMN (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); ¹³C

RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₇H₄₇C₁₂N₄O₅SSi: 757,2413, găsit: 757,2395.

Etapa D: 5-[3-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]-2-[3-(3,6-diclor-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Deprotejarea cu Procedura Generală HFIP** plecând de la 51,70 g de produs din *Etapa C* (68 mmol), s-au obținut 36,32 g (81%) din produsul dorit.

¹H RMN (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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₉Cl₂N₄O₃SSi: 657,1889, găsit: 657,1875.

Etapa E: 5-[3-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat de metil

Amestecul din 36,0 g (54,7 mmol) de produs din *Etapa D* și 35,7 g (2 echiv.) de Cs₂CO₃ în 1,4-dioxan (383 ml) s-a agitat la 90°C timp de 18 ore. După diluare cu apă, solidul precipitat a fost filtrat, spălat cu dietileter și uscat pentru a se obține 34,0 g (99%) din produsul dorit.

¹H RMN (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 (qn, 2H), 1,90 (qn, 2H), 1,00 (s, 9H); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₈ClN₄O₃SSi: 621,2122, găsit: 621,2097.

Etapa F: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-hidroxi propil)tiazol-4-carboxilat de metil

Amestecul de 23,36 g (37,6 mmol) de produs din *Etapa E* și 45 ml (1,2 echiv.) de soluție 1 M de TBAF în THF (5 ml/mmol) au fost agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. După îndepărtarea substanțelor volatile, purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, folosind EtOAc și MeOH/NH₃ ca eluanți) a dus la obținerea a 12,88 g (89%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,54 (br., 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); ¹³C RMN (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; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₀ClN₄O₃S: 383,0945, găsit: 383,0937.

Etapa G: 2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil)tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Mitsunobu** plecând de la 0,65 g (1,2 echiv.) de produs din *Etapa F* și s-au obținut 250 mg (1,43 mmol) de 4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenol în THF (9 ml/mmol), 0,28 g (37%) de produs dorit.

¹H RMN (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 (qn, 2H), 2,03 (qn, 2H); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₁ClN₅O₃S: 540,1836, găsit: 540,1834.

Etapa H: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil)tiazol-4-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** plecând de la 0,27 g de produs din *Etapa G* (0,5 mmol), s-au obținut 0,29 g (89%) din produsul dorit.

¹H RMN (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]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₆N₇O₃S₂: 654,2321, găsit: 654,2322.

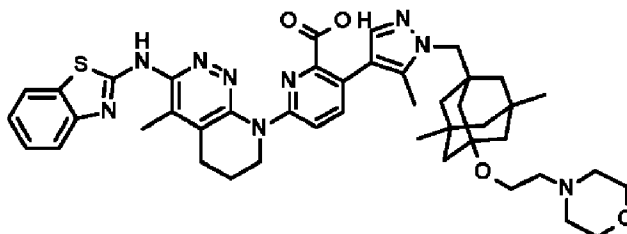
Etapa I: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil)tiazol-4-carboxilic

La produsul de la *Etapa H* (280 mg, 0,43 mmol) într-un amestec 1:1 de THF și apă (10 ml/mmol) s-au adăugat 90 mg (5 echiv.) de LiOH·H₂O, iar amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 18 ore. După îndepărtarea substanțelor volatile, purificarea prin cromatografie preparativă în fază

inversă (C18, 0,1% TFA în apă și MeCN ca eluanți) a dus la obținerea a 132 mg (48%) din compusul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₃H₃₄N₇O₃S₂: 640,2165, găsit: 640,2160.

- 5 **Exemplul 142:** Acid 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]piridin-2-carboxilic

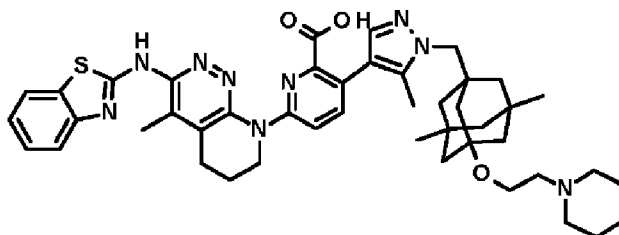


10

Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la **Prepararea 12** și morfolina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₄N₉O₄S: 804,4019, găsit: 804,4012.

- 15 **Exemplul 143:** Acid 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]piridin-2-carboxilic

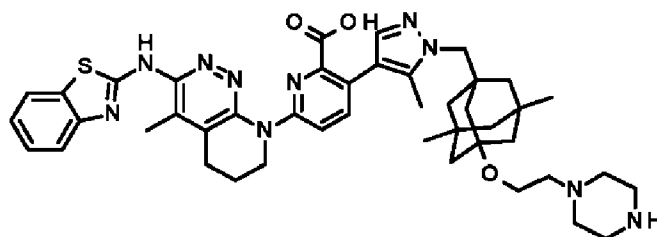


20

Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la **Prepararea 12** și piperidina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₆N₉O₃S: 802,4227, găsit: 802,4223.

- 25 **Exemplul 144:** Acid 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]piridin-2-carboxilic



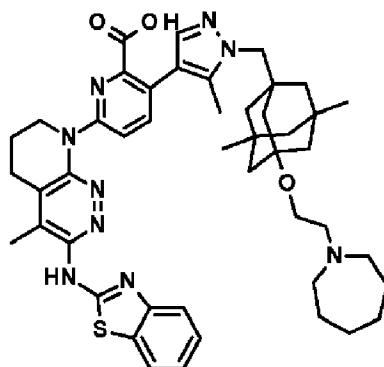
30

Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** pornind de la **Prepararea 12** și piperazină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₅N₁₀O₃S: 803,4179, găsit: 803,4177.

- 35 **Exemplul 145:** Acid 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] piridin-2-carboxilic

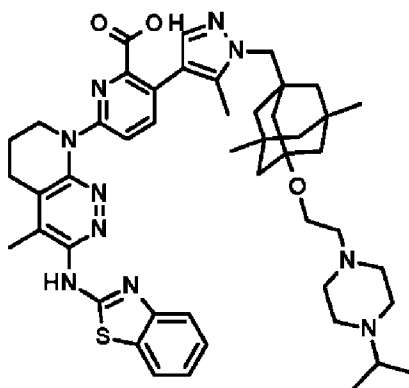
175



Folosind **Procedura generală de substituție a aminei și hidroliză** pornind de la produsul din **Prepararea 12** și azepan ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₆H₅₈N₉O₃S: 816,4383, găsit: 816,4379.

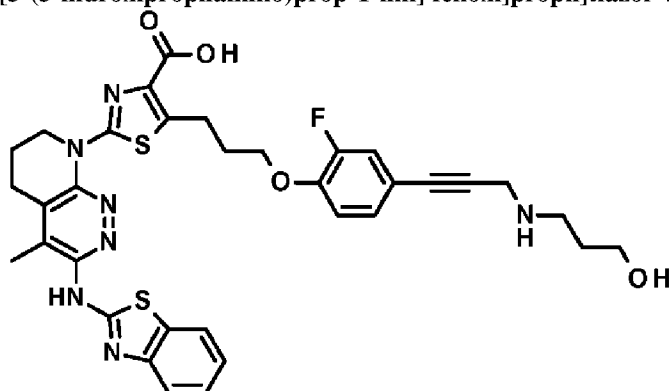
Exemplul 146: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-izopropilpiperazin-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 1-izopropilpiperazina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₇H₆₁N₁₀O₃S: 845,4649, găsit: 845,4646.

Exemplul 147: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-hidroxiopropilamino)prop-1-inil] fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 3-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-N-prop-2-inil-propan-1-amină

Amestecul de 0,70 ml (3,0 mmol) de 3-bromopropoxi-terț-butil-dimetil-silan, 1,9 ml (10 echiv.) de amină propargilică și 1,6 ml (3 echiv.) de DIPEA în acetonitril (15 ml) au fost agitate la 50°C până când nu s-a observat o altă conversie. Amestecul de reacție a fost concentrat, diluat cu DCM și extras cu

NaHCO₃ saturat și saramură. Straturile organice combinate au fost uscate și concentrate pentru a se obține produsul dorit cu randament cantitativ.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,62 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,02 (t, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,19 (brs, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 73,9, 61,5, 45,2, 37,9, 32,7, 26,3, -4,8; HRMS (EI) (m/z): [M-CH₃]⁺ calculat pentru C₁₁H₂₂NOSi: 212,1471, găsit: 212,1467.

Etapa B: 5-[3-[4-[3-[3-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-(3-clor-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilat etil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** plecând de la 1,0 g (1,64 mmol) de produs din **Prepararea 15** și 737 mg (2 echiv.) de produs din Etapa A ca acetilenă adecvată, s-au obținut 1,16 g (96%) de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 45,2 (t, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (br., 2H), 4,25 (q, 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-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]⁺ calculat pentru C₃₅H₄₈ClFN₅O₄SSi: 716,2869, găsit: 716,2868.

Etapa 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-[terț-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de etil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** plecând de la 1,16 g (1,57 mmol) de produs din *Etapa B* și 730 mg (2 echiv.) de 1,3-benzotiazol-2-amină, s-au obținut 598 mg (45%) de produs dorit.

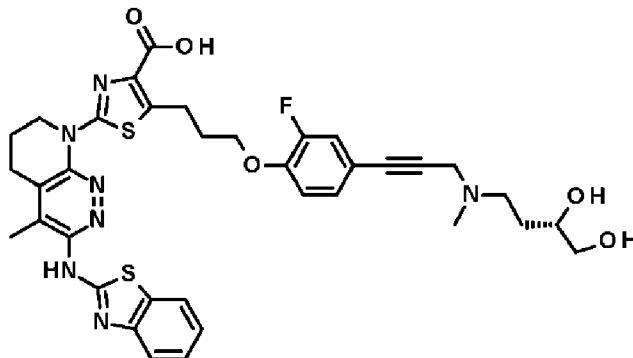
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,26 (br., 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-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]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₃FN₇O₄S₂Si: 830,3354, găsit: 830,3347.

Etapa D: Acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-hidroxipropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Amestecul de 590 mg (0,71 mmol) de produs din *Etapa C* și 298 mg de LiOHxH₂O (10 echiv.) în 7 ml de THF/apă (1:1) a fost agitat la 60°C până când nu s-a mai observat vreo altă conversie. Amestecul de reacție a fost tratat cu 0,71 ml (12 echiv.) acid clorhidric concentrat la 0°C (pH = 2-3) și a fost agitat până când nu s-a observat vreo altă conversie. După ce amestecul de reacție a fost concentrat pentru a îndepărta THF și după liofilizare, solidul a fost dizolvat într-o soluție 6N de NH₃MeOH și a fost purificat prin cromatografie în fază inversă (folosind 25 mM NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți) pentru a se obține 100 mg (21%) din produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₄H₃₅FN₇O₄S₂: 688,2176, găsit: 688,2179.

Exemplul 148: Acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic



Etapa A: 4-metilbenzensulfonat de 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil

La 1,0 g (6,8 mmol) de 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol și 3,8 ml (4 echiv.) de trietilamină în 34 ml de DCM s-au adăugat 4,5 g (2 echiv.) de p-tolilsulfonil 4-metilbenzensulfonat la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat până când nu s-a observat o altă conversie, s-a concentrat și s-a tratat cu eter diizopropilic. Apoi, sarea clorhidrică precipitată a fost filtrată și soluția mamă a fost concentrată și purificată prin cromatografie rapidă (silicagel, folosind heptan și EtOAc ca eluanți) pentru a se obține 1,6 g (81%) de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-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]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₁O₅S: 301,1110, găsit: 301,1107.

Etapa B: N-[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]prop-2-in-1-amină

Amestecul de produs din Etapa A (7,6 g, 25,3 mmol), prop-2-in-1-amină (16 ml, 10 echiv.) și DIPEA (13,22 ml, 3 echiv.) în 127 ml de MeCN a fost agitat la 50°C timp de 16 ore. După concentrare, se reia în DCM și se extrage cu soluție de NaHCO₃ cc. și saramură, straturile organice combinate au fost uscate și concentrate pentru a se obține 5,0 g (107%) din produsul dorit, care a fost utilizat fără nicio purificare suplimentară.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-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 (brs, 1H), 1,63/1,59 (m+m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-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]⁺ calculat pentru C₁₀H₁₇NO₂: 183,1259, găsit: 183,1260.

Etapa C: N-[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]-N-metil-prop-2-in-1-amina

La produsul din Etapa B (500 mg, 2,73 mmol) în N,N-dimetilformamidă (14 ml) s-a adăugat în porții hidruură de sodiu (120 mg, 1,1 echiv.) la 0°C. După agitare la 0°C timp de 0,5 ore, amestecul a fost tratat cu iodmetan (0,17 ml, 1 echiv.) și agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. După stingerea cu o soluție saturată de NH₄Cl și apă, amestecul a fost extras cu Et₂O. Fazele organice combinate au fost uscate și concentrate pentru a se obține produsul dorit (362 mg, 67%). GC/MS (C₁₁H₁₉NO₂) 197 [M⁺].

Etapa D: 2-(3-clor-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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de etil

Folosind **Procedura generală Sonogashira** pornind de la 0,548 g (0,89 mmol) de produs din **Prepararea 15** și 350 mg (2 echiv.) de produs din Etapa C ca acetilenă adecvată, s-au obținut 510 mg (82%) de produs dorit. LC/MS (C₃₄H₄₂ClFN₅O₅S) 686 [M+H]⁺.

Etapa 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilat de etil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** plecând de la 510 mg (0,52 mmol) de produs din Etapa D și 234 mg (3 echiv.) de 1,3-benzotiazol-2-amină, s-au obținut 200 mg (48%) din produsul dorit.

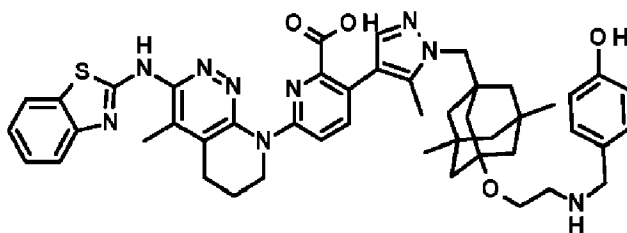
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (dm, 1H), 7,49 (brd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,98/3,45 (dd+dd, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,45/2,39 (m+m, 2H), 2,34 (s, 3H), 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]⁺ calculat pentru C₄₁H₄₇FN₇O₅S₂: 800.3064, găsit: 800.3064.

Etapa F: Acid 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-dihidroxiutil]-metil-amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic

Amestecul de 200 mg (0,25 mmol) de produs din Etapa E și 53 mg de LiOHxH₂O (5 echiv.) în 5 ml de THF/apă (1:1) a fost agitat la 60°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu 0,125 ml (6 echiv.) acid clorhidric concentrat la 0°C (pH = 2-3) și agitat la temperatura camerei, apoi la 60°C timp de 0,5 ore. După ce amestecul de reacție a fost concentrat pentru a îndepărta THF și liofilizare, solidul a fost dizolvat în soluție de NH₃ 6 N în MeOH și a fost purificată prin cromatografie în fază inversă (folosind 5 mM NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți) pentru a se obține 47 mg (25%) din produsul dorit.

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₃₉FN₇O₅S₂: 732,2438, găsit: 732,2441.

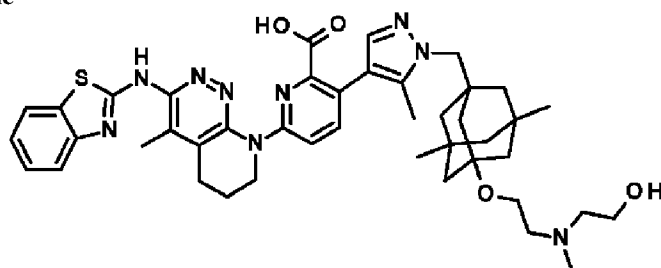
Exemplul 149: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[(4-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la **Prepararea 12** și 4-(aminometil)fenol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₇H₅₄N₉O₄S: 840,4019, găsit: 840,4016.

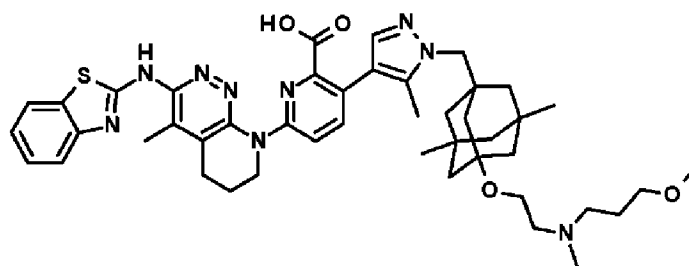
Exemplul 150: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[2-hidroxietyl(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la **Prepararea 12** și 2-(metilamino)etanol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₄N₉O₄S: 792,4019, găsit: 792,4019.

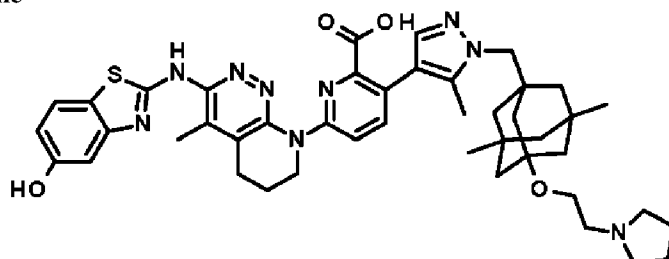
Exemplul 151: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 3-metoxi-N-metil-propan-1-amina ca amină adecvată, a fost obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₈N₉O₄S: 820,4332, găsit: 820,4328.

Exemplul 152: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-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]piridin-2-carboxilic



Etapă A: 5-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1,3-benzotiazol-2-amină

La un amestec de 2-amino-1,3-benzotiazol-5-ol (750 mg, 4,51 mmol), DMAP (110 mg, 0,2 echiv.) și imidazol (399 mg, 1,3 echiv.) în DMF (23 ml) a fost adăugat terț-butil(clor)difenilsilan (816 mg, 1,2 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 ore. După stingerea cu apă și extracția cu EtOAc, fazele organice combinate au fost uscate, concentrate și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, heptan și EtOAc ca eluanți) pentru a se obține produsul dorit (1,07 g, 84,5%).

¹H RMN (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); ¹³C RMN (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; ¹⁵N RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 237,79.

Etapă B: 6-[3-[[5-[terț-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)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** la 130°C timp de 1 oră, plecând de la 1,0 g (1,57 mmol) de produs din **Prepararea 12**, Etapa C și 883 mg (2 echiv.) de produs din Etapa A, s-au obținut 1,1 g (80%) de produs dorit.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (br, 1H), 6,71 (brd, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (qn, 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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₄₇H₆₃N₈O₅SSi: 879,4411, găsit: 879,4412.

Etapă C: 6-[3-[[5-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1,3-benzotiazol-2-il]amidon-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfonil)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa B 1,1 g, 1,26 mmol) și trietilamină (0,53 ml, 3 echiv.) în DCM (13 ml) s-a adăugat p-tolilsulfonil 4-metilbenzensulfonat (618 mg, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (590 mg, 45%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,90-6,40 (brs, 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₅₄H₆₉N₈O₇S₂Si: 1033,4500, găsit: 1033,4504.

Etapă D: 6-[3-[[5-[terț-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-pirolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa C (180 mg, 0,17 mmol) în MeCN (1,7 ml) și NMP (1,0 ml) s-a adăugat pirolidină (0,10 ml, 7 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 18 ore. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și 0,6 M NH₃ în MeOH ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (144 mg, 89%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,24 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (br, 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 (qn, 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); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₅₁H₇₀N₉O₄SSi: 932,5041, găsit: 932,5014.

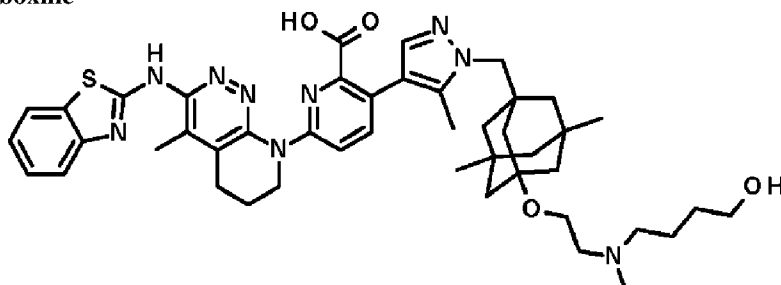
Etapă E: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[[5-(hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

La produsul din Etapa D (70 mg, 0,075 mmol) în THF (1,2 ml) și apă (0,30 ml), s-a adăugat LiOH·H₂O (25,2 mg, 8 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 1,5 ore. Purificare

prin HPLC preparativă în fază inversă (C18, 5 mM NH₄HCO₃ (apos) și IPA ca eluanți) au condus la produsul dorit (45 mg, 74%).

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₄N₉O₄S: 804,4019, găsit: 804,4019.

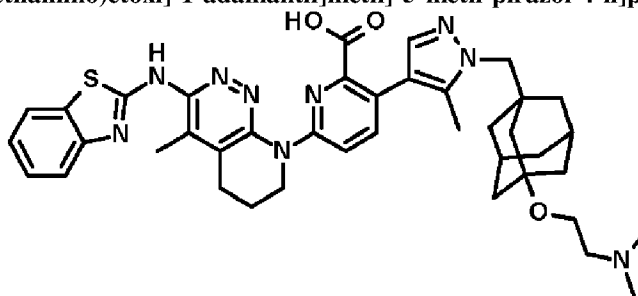
- 5 **Exemplul 153:** Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



- 10 Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 12** și 4-(metilamino)butan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₈N₉O₄S: 820,4332, găsit: 820,4339.

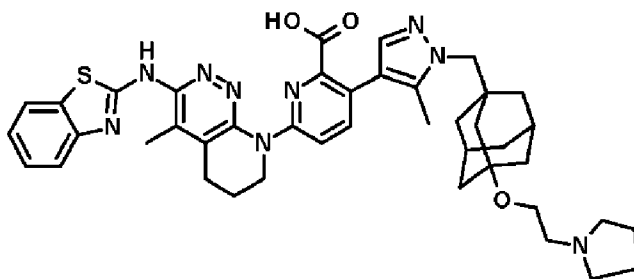
- Exemplul 154:** Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



- 15 Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și dimetilamina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

20 HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₀H₄₈N₉O₃S: 734,3601, găsit: 734,3589.

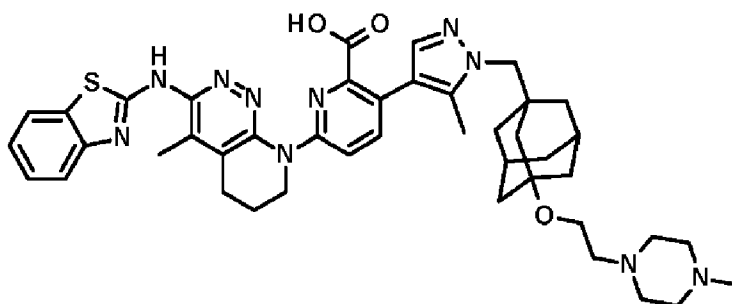
- Exemplul 155:** Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-(2-pirolidin-1-iletoksi)-1-adamantil] metil] pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



- 25 Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și pirolidina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₀N₉O₃S: 760,3757, găsit: 760,3730.

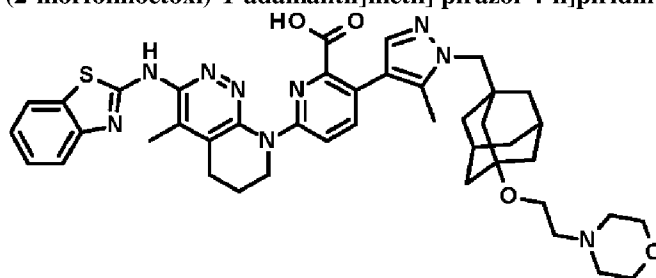
- 30 **Exemplul 156:** Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 1-metilpiperazina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₃N₁₀O₃S: 789,4017, găsit: 789,4023.

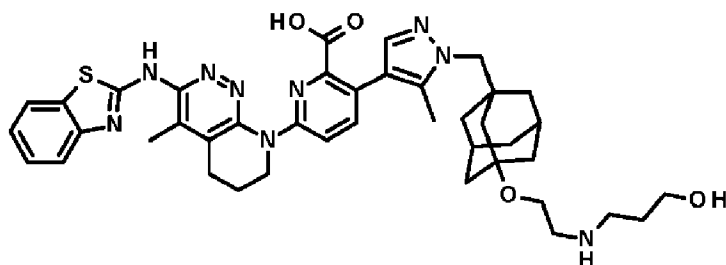
Exemplul 157: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil] pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și morfolina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₀N₉O₄S: 776,3706, găsit: 776,3697.

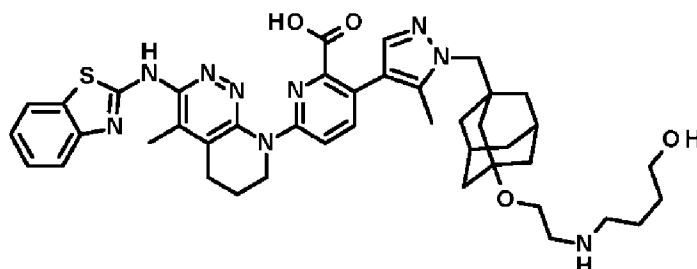
Exemplul 158: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 3-aminopropan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₅₀N₉O₄S: 764,3706, găsit: 764,3700.

Exemplul 159: Acid 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]piridin-2-carboxilic

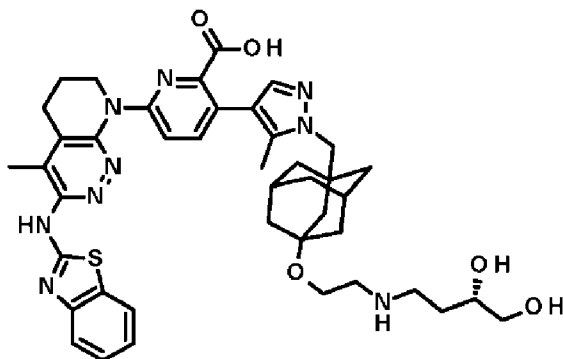


Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 4-aminobutan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₄S: 778,3863, găsit: 778,3859.

5

Exemplul 160: Acid 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]piridin-2-carboxilic



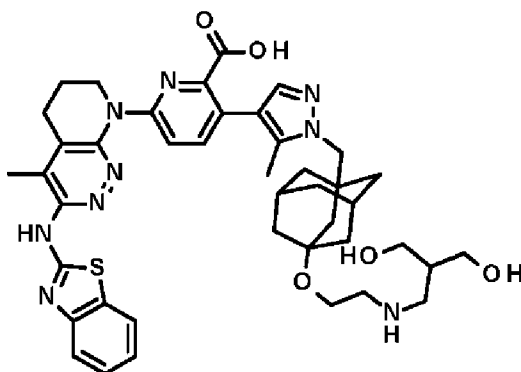
10

Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₅S: 794,3812, găsit: 794,3807.

15

Exemplul 161: Acid 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]piridin-2-carboxilic



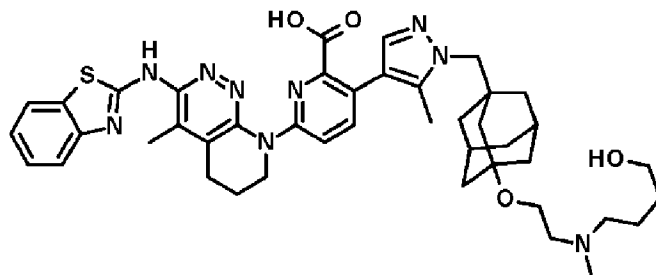
20

Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 2-(aminometil)propan-1,3-diol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₅S: 794,3812, găsit: 794,3808.

Exemplul 162: Acid 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]piridină-2-carboxilic

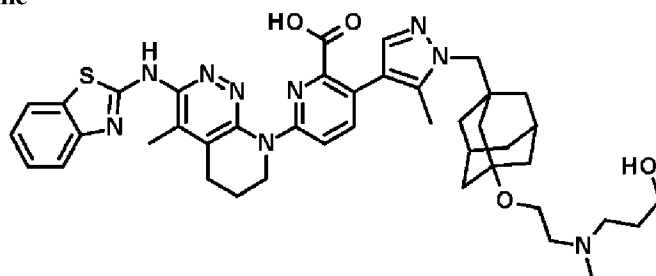
25



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 4-(metilamino)butan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₄N₉O₄S: 792,4019, găsit: 792,4020.

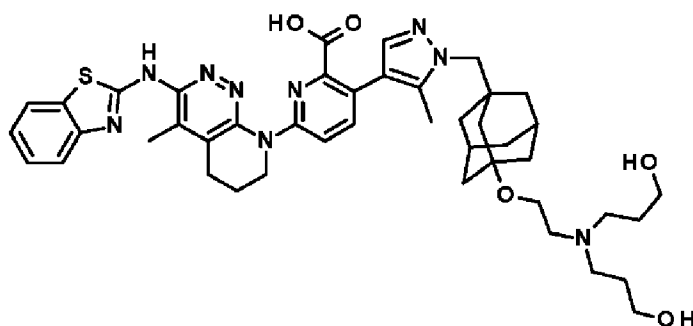
Exemplul 163: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[3-hidroxiopropil(metil)amino]etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridină-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 3-(metilamino)propan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₄S: 778,3863, găsit: 778,3858.

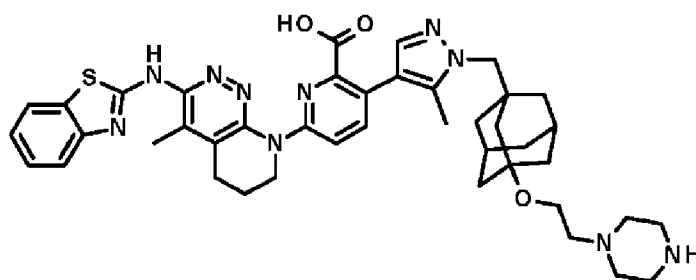
Exemplul 164: 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridină -acid 2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și 3-(3-hidroxiopropilamino)propan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, găsit: 822,4121.

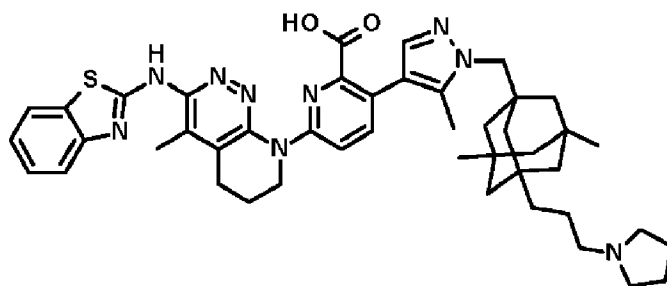
Exemplul 165: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil] metil] pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 14** și piperazină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 775,3866, găsit: 775,3859.

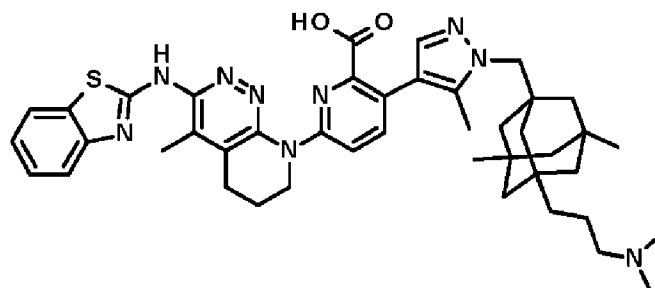
Exemplul 166: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(3-pirolidin-1-ilpropil)-1-adamantil] metil]-5-metil-pirazol-4-il] piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și pirolidină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₆N₉O₂S: 786,4278, găsit: 786,4273.

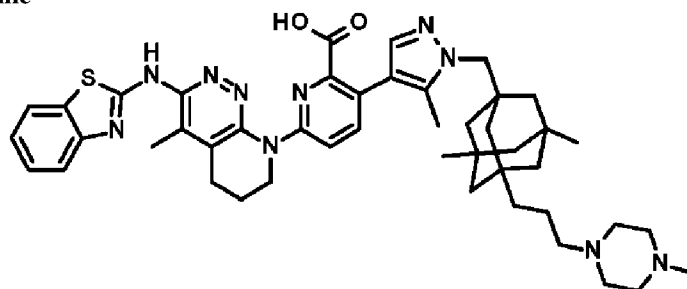
Exemplul 167: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-(dimetilamino)propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridină-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și dimetilamină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₄N₉O₂S: 760,4115, găsit: 760,4121.

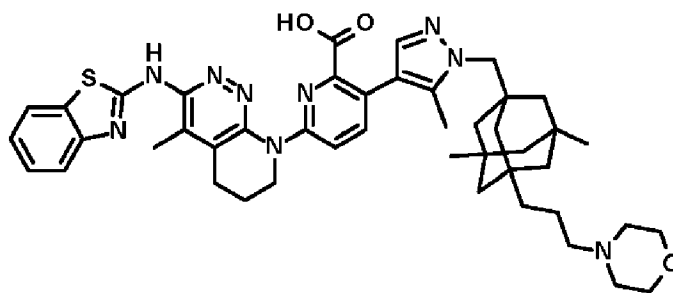
Exemplul 168: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 1-metilpiperazina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₆H₅₉N₁₀O₂S: 815,4543, găsit: 815,4534.

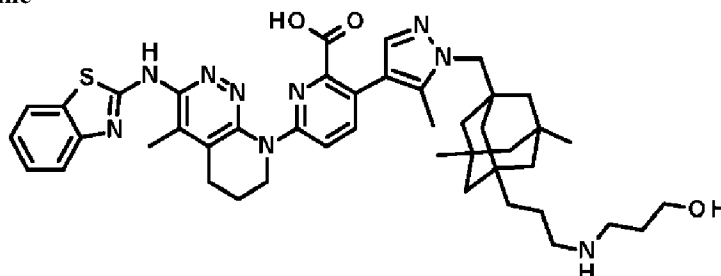
Exemplul 169: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(3-morfolinopropil)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și morfolina ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

5 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₆N₉O₃S: 802,4227, găsit: 802,4221.

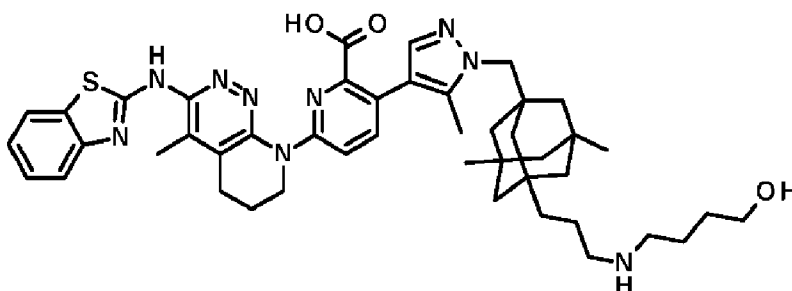
Exemplul 170: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-(3-hidroxiopropilamino)propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



10 Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 3-aminopropan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₃S: 790,4227, găsit: 790,4220.

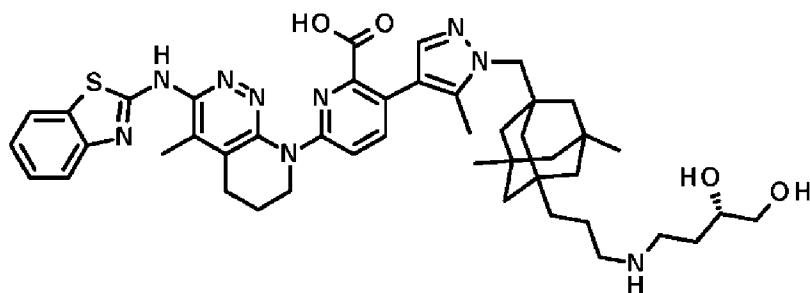
15 **Exemplul 171:** Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-(4-hidroxiutilamino)propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



20 Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 4-(amino)butan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₈N₉O₃S: 804,4383, găsit: 804,4377.

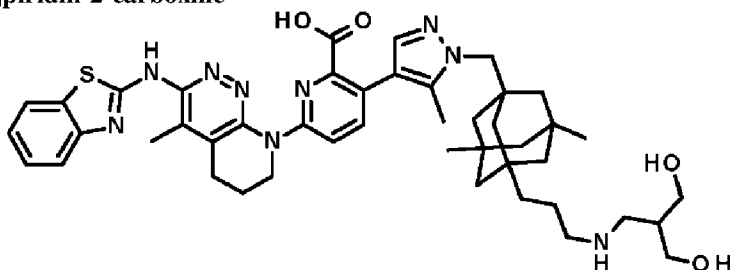
25 **Exemplul 172:** Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-[(3S)-3,4-dihidroxiutil]amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 2-[(4,S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₅S: 820,4332, găsit: 820,4328.

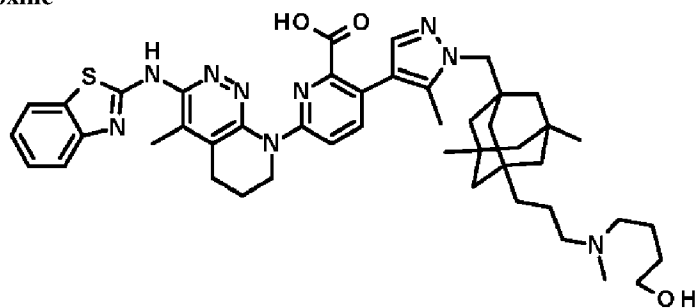
Exemplul 173: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 2-(aminometil)propan-1,3-diol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₅S: 820,4332, găsit: 820,4329.

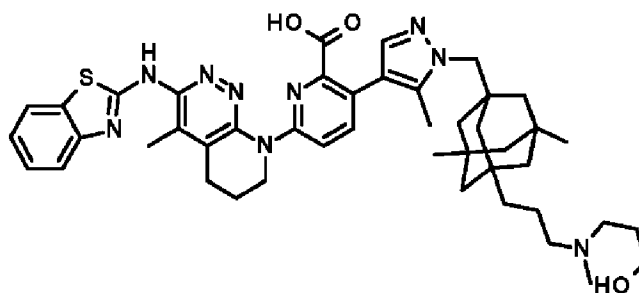
Exemplul 174: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-[4-hidroxibutil(metil)amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 4-(metilamino)butan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₃H₅₄N₉O₄S: 818,4540, găsit: 818,4536.

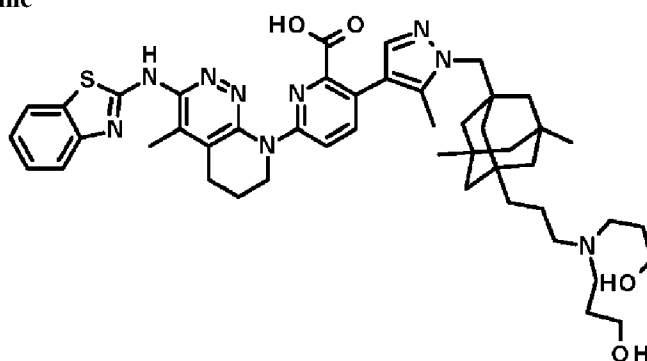
Exemplul 175: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-[3-hidroxi-propil(metil)amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 3-(metilamino)propan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₂N₉O₄S: 804,4383, găsit: 804,4380.

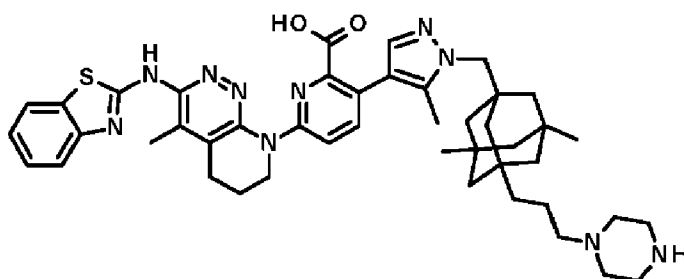
Exemplul 176: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-bis(3-hidroxiopropil)amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și 3-(3-hidroxiopropilamino)propan-1-ol ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 848,4645, găsit: 848,4645.

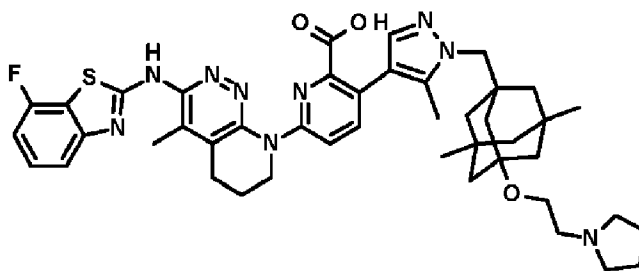
Exemplul 177: Acid 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(3-piperazin-1-ilpropil)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** plecând de la produsul din **Prepararea 13** și piperazină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₆N₉O₅S: 801,4387, găsit: 801,4370.

Exemplul 178: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



Etapa A: 6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(2-hidroxietoxy)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** la 130°C timp de 2 ore, plecând de la 130 mg (0,2 mmol) de produs din **Prepararea 12**, Etapa C și 52 mg (1,5 echiv.) de 7-fluor-1,3-benzotiazol-2-amină, s-au obținut 139 mg (88%) din produsul dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,45-7,35 (br., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,46 (br., 1H), 4 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (q, 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); ¹³C RMN (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, 46,3, 44,3, 46,3, 44,2 0,6, 12,5, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₄₈FN₈O₄S: 767,3482, găsit: 767,3503.

Etapa B: 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxy]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa A (130 mg, 0,17 mmol) și trietilamină (0,071 ml, 3 echiv.) în DCM (2 ml) s-au adăugat p-tolilsulfonil 4-metilbenzensulfonat (83 mg, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (54 mg, 34%).

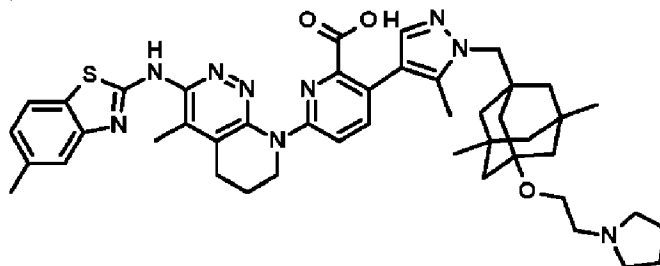
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,63-7,26 (br., 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (br, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (br, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,28 (s, 2H), 1,20-1,06 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 4H), 1,02/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); ¹³C RMN (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, 46,3, 46,3, 46,3, 46,3, 46,3 4,3, 21,6, 21,6, 12,5, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₄₈FN₈O₄S: 921,3592, găsit: 921,3567.

Etapa C: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** pornind de la produsul din Etapa B și pirolidină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₅₃FN₉O₃S: 806,3976, găsit: 806,3974.

Exemplul 179: Acid3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-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]piridin-2-carboxilic



Etapa A: 3-[1-[[3-(2-hidroxi)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]piridin-2-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** la 130°C timp de 1,5 ore, plecând de la 140 mg (0,22 mmol) de produs din **Prepararea 12**, Etapa C și s-au obținut 54,3 mg (1,5 echiv.) de 5-metil-1,3-benzotiazol-2-amină, 126 mg (75%) de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,08/10,89 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (br, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (br, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,46 (brs, 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 (qn, 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₁N₈O₄S: 763,3760, găsit: 763,3754.

Etapa B: 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfonilo)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]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa A (119 mg, 0,16 mmol) și trietilamină (0,066 ml, 3 echiv.) în DCM (2 ml) s-a adăugat p-tolilsulfonil 4-metilbenzensulfonat (76 mg, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (93 mg, 65%).

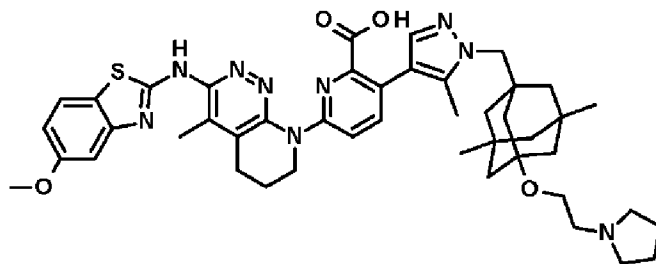
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,17/10,83 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (br, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,07 (t, 2H), 4 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (qn, 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₉H₅₇N₈O₆S₂: 917,3842, găsit: 917,3840.

Etapa C: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-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]piridin-2-carboxilic

Folosind **Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză** pornind de la produsul din Etapa B și pirolidină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₆N₉O₃S: 802,4227, găsit: 802,4220.

Exemplul 180: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-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-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



Etapa A: 3-[1-[[3-(2-hidroxi)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]piridin-2-carboxilat de metil

Folosind **Procedura generală Buchwald I** la 130°C timp de 2,5 ore, plecând de la 140 mg (0,22 mmol) de produs din **Prepararea 12**, Etapa C și s-au obținut 60 mg (1,5 echiv.) de 5-metil-1,3-benzotiazol-2-amină, 129 mg (75%) de produs dorit.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (br., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,02 (br., 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,46 (br., 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); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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, 47,0, 46,0, 45,4, 43,3, 30,2, 24,3, 21,7, 12,6, 10,9 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₂H₅₁N₈O₅S: 779,3703, găsit: 779,3687.

Etapă B: 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfoniloxi)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]piridin-2-carboxilat de metil

La produsul din Etapa A (122 mg, 0,16 mmol) și trietilamină (0,066 ml, 3 echiv.) în DCM (2 ml) s-au adăugat p-tolilsulfonil 4-metilbenzensulfonat (77 mg, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat pentru 1 h. Purificarea prin cromatografie pe coloană (silicagel, DCM și EtOAc ca eluanți) a dus la obținerea produsului dorit (79 mg, 54%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,17/10,83 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (brd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,02 (br, 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 (qn, 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); ¹³C RMN (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]⁺ calculat pentru C₄₉H₅₇N₈O₇S₂: 933,3792, găsit: 933,3794.

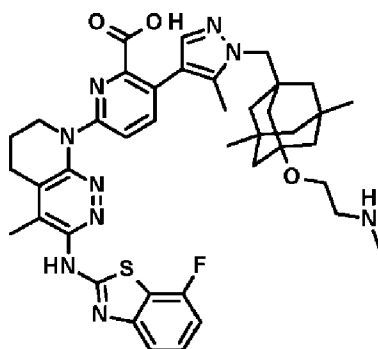
Etapă C: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

Folosind Procedura generală de substituție a aminelor și de hidroliză pornind de la produsul din Etapa B și pirolidină ca amină adecvată, s-a obținut produsul dorit.

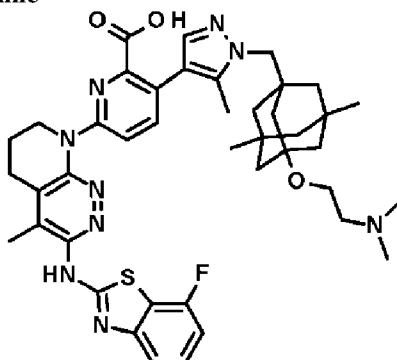
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₅H₅₇N₉O₄S: 818,4176, găsit: 818,4172.

Compușii din următoarele exemple 181-219 sunt sintetizați utilizând procedura generală de substituție a aminei și hidroliză pornind de la unul dintre derivații de benzotiazol din Preparările 12, 13, 14 sau analogi și amina corespunzătoare.

Exemplul 181: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

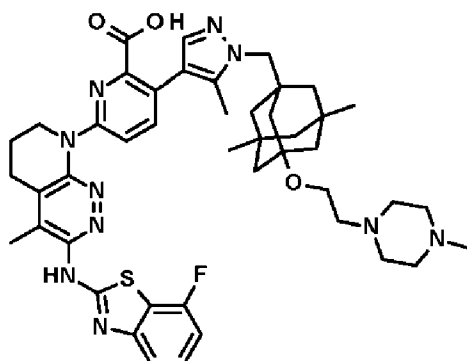


Exemplul 182: Acid 3-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



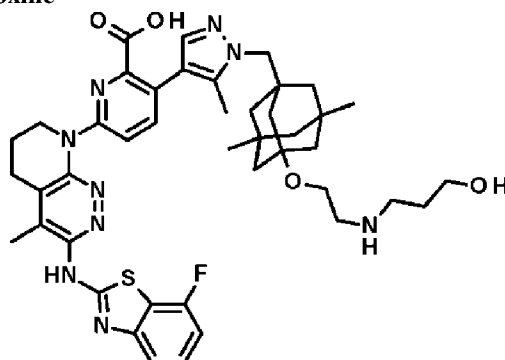
Exemplul 183: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

5



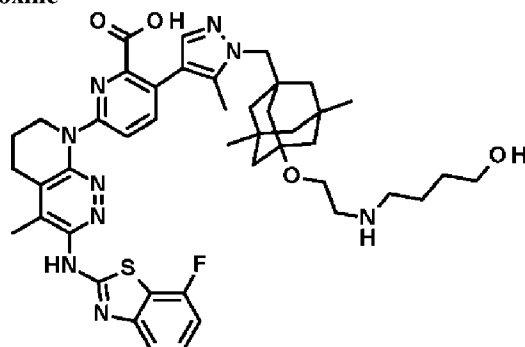
Exemplul 184: Acid 6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H* pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic

10



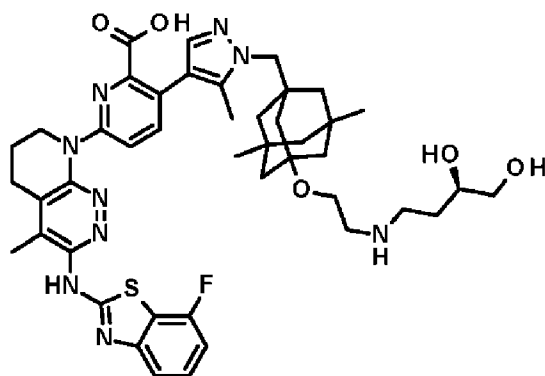
Exemplul 185: Acid 6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H* pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxiutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic

15

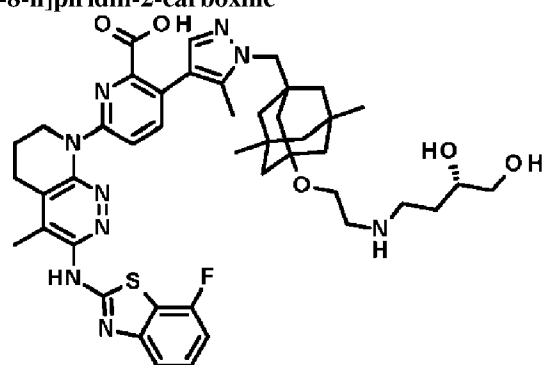


Exemplul 186: Acid 3-[1-[[3-[2-[(3*R*)-3,4-dihidroxiutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

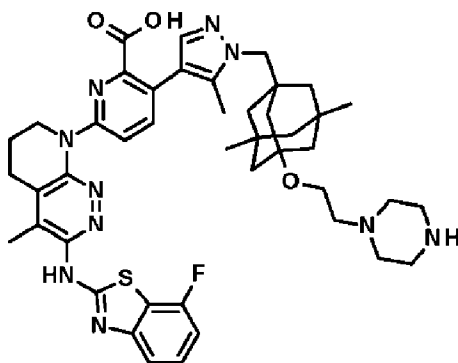
20



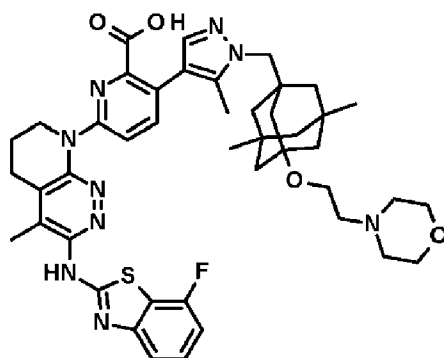
Exemplul 187: Acid 3-[1-[[3-[2-[[3-(3,4-dihydroxibutyl)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



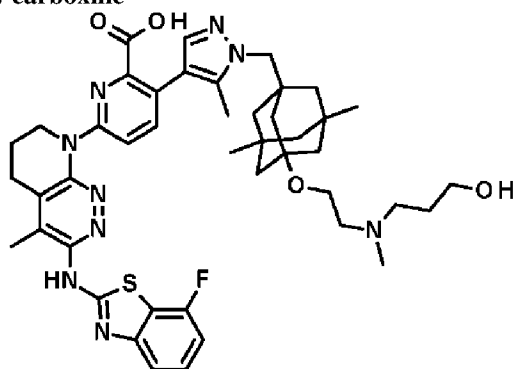
Exemplul 188: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



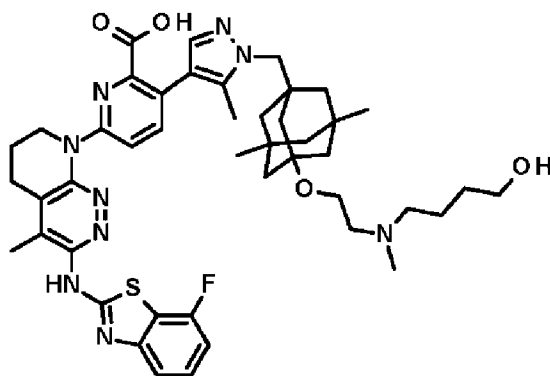
Exemplul 189: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



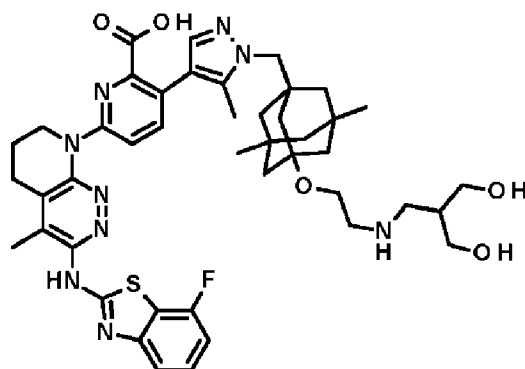
Exemplul 190: Acid 6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[3-hidroxiopropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol -4-il]piridin-2-carboxilic



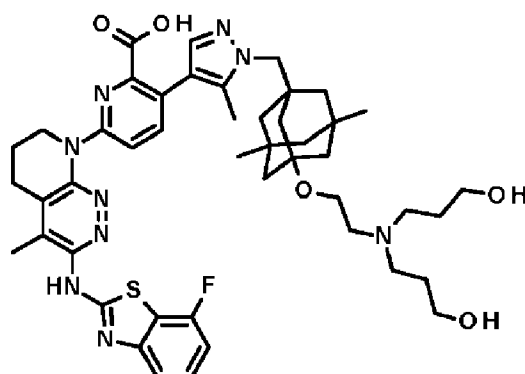
Exemplul 191: Acid 6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[4-hidroxiutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol -4-il]piridin-2-carboxilic



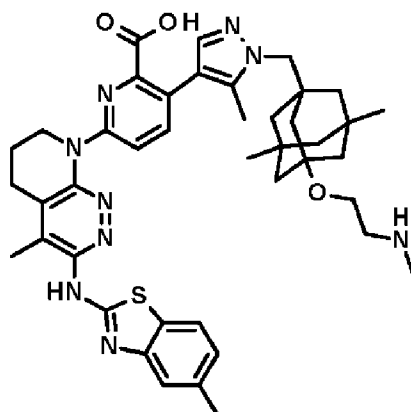
Exemplul 192: Acid 6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic



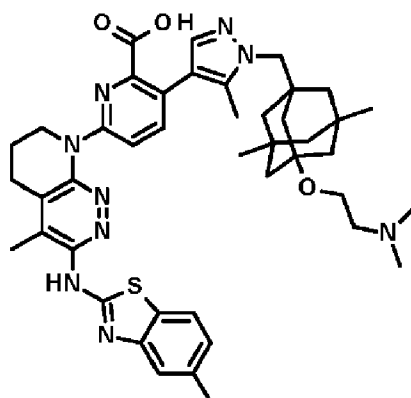
Exemplul 193: Acid 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



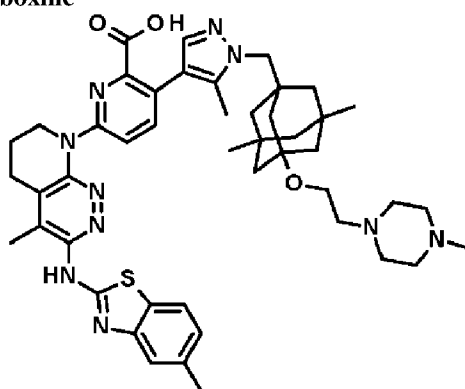
Exemplul 194: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



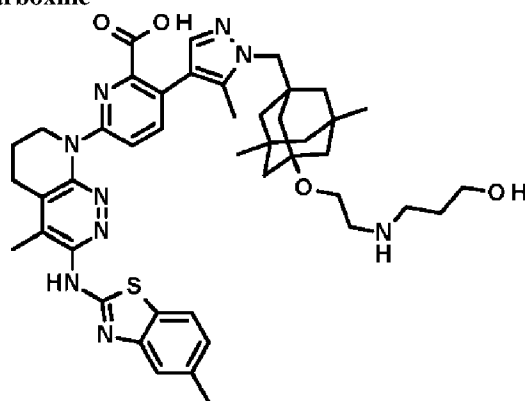
Exemplul 195: Acid 3-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



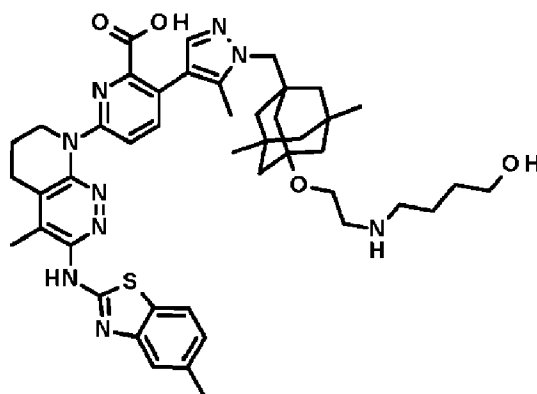
Exemplul 196: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



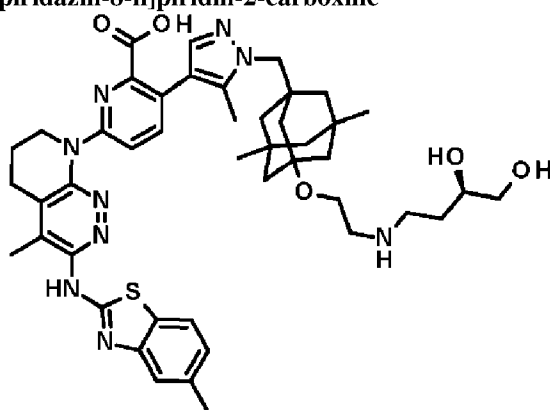
Exemplul 197: Acid 3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



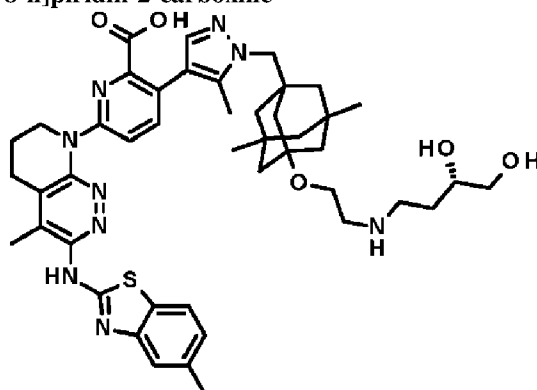
Exemplul 198: Acid 3-[1-[[3-[2-(4-hidroxiutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



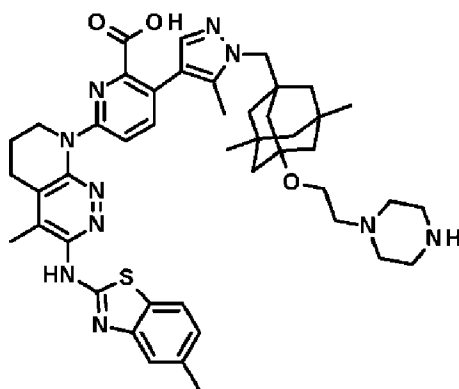
Exemplul 199: Acid 3-[1-[[3-[2-[[3*R*]-3,4-dihidroxibutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



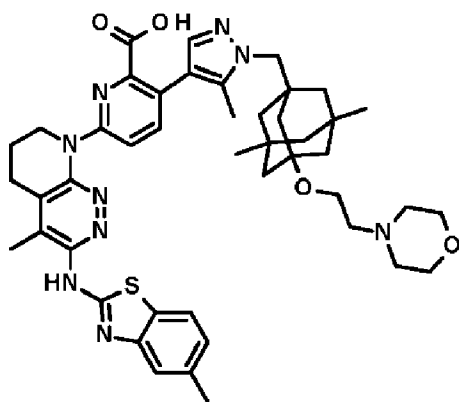
Exemplul 200: Acid 3-[1-[[3-[2-[[3*S*]-3,4-dihidroxibutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



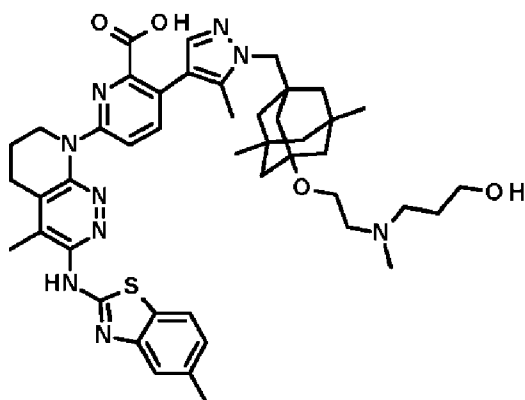
Exemplul 201: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoksi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



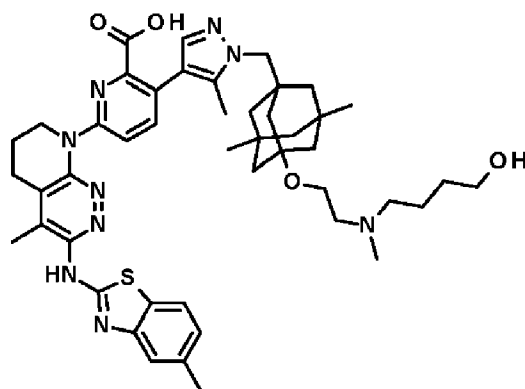
Exemplul 202: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



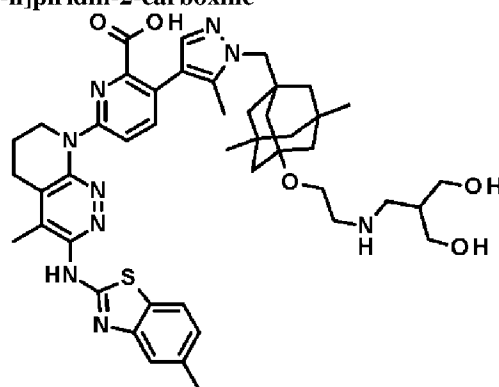
Exemplul 203: Acid 3-[1-[[3-[2-[3-hidroxiampil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



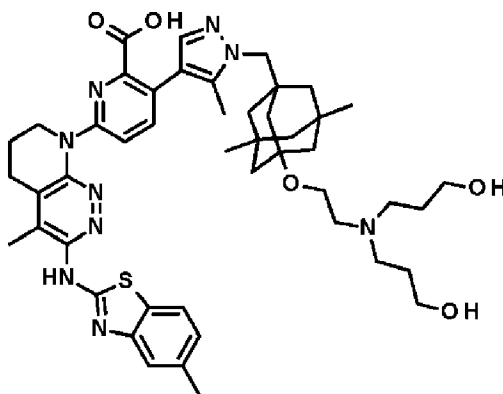
Exemplul 204: Acid 3-[1-[[3-[2-[4-hidroxiampil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



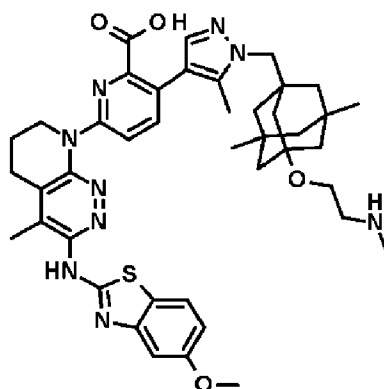
Exemplul 205: Acid 3-[1-[[3-[2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



Exemplul 206: Acid 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxiopropil)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-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

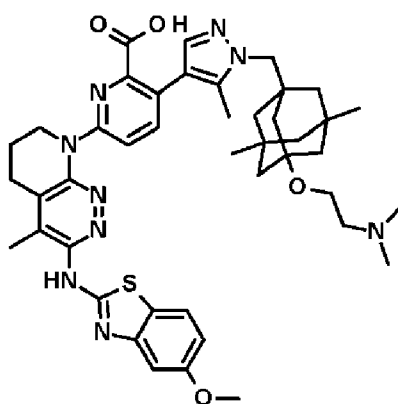


Exemplul 207: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5)-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



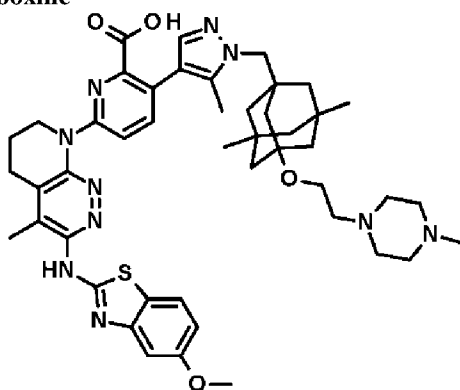
Exemplul 208: Acid 3-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5)-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

5



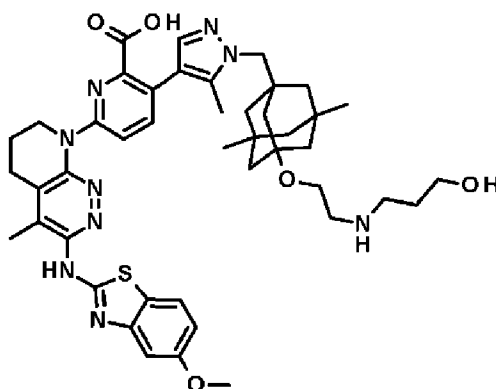
Exemplul 209: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

10

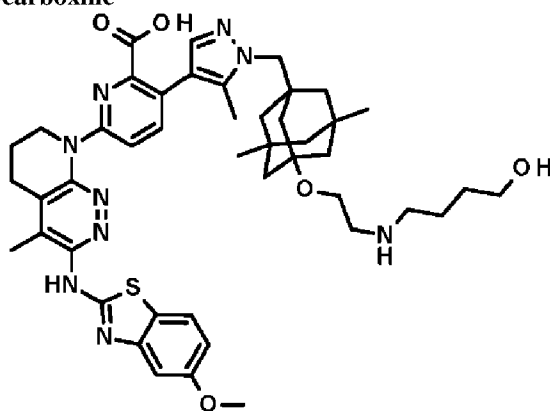


Exemplul 210: Acid 3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

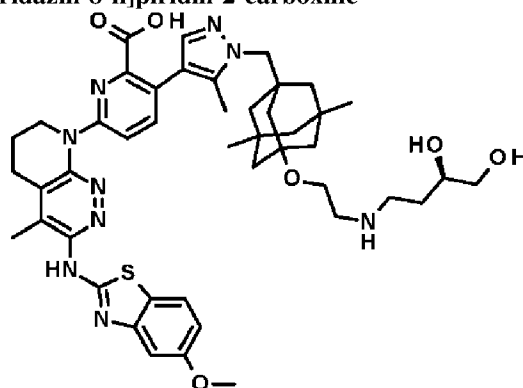
15



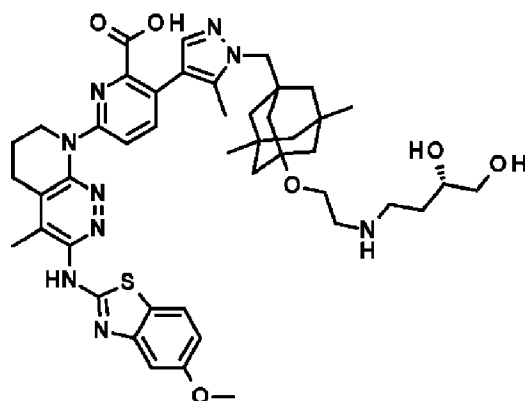
Exemplul 211: Acid 3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



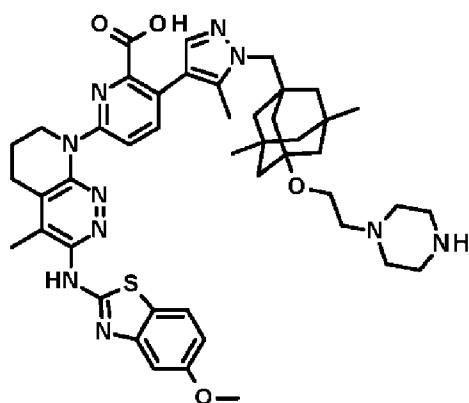
Exemplul 212: Acid 3-[1-[[3-[2-[(3R)-3,4-dihidroxibutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



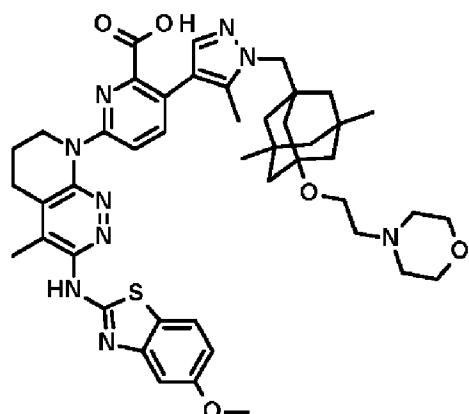
Exemplul 213: Acid 3-[1-[[3-[2-[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



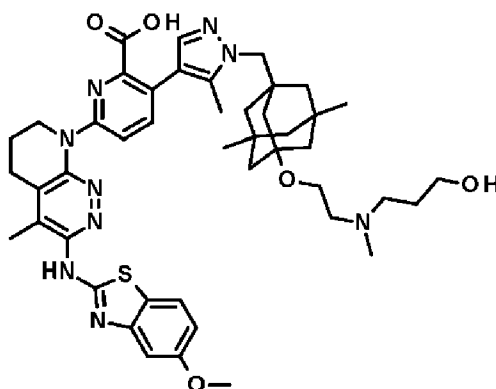
Exemplul 214: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



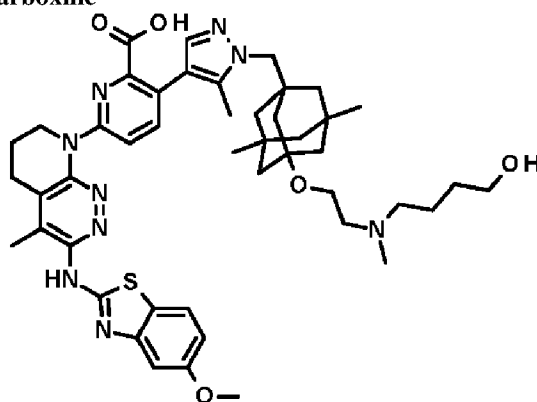
Exemplul 215: Acid 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



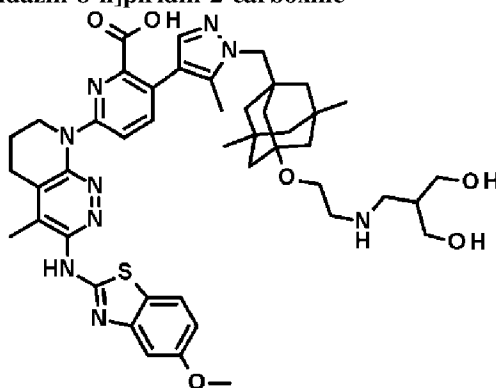
Exemplul 216: Acid 3-[1-[[3-[2-[3-hidroxiampil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



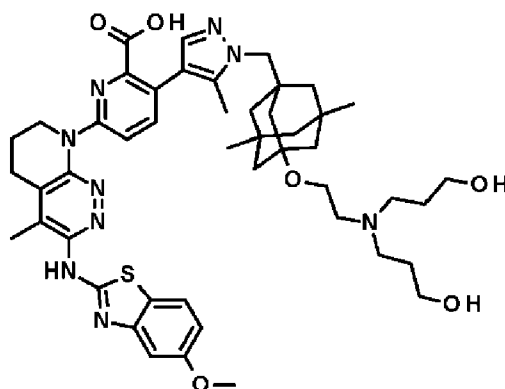
Exemplul 217: Acid 3-[1-[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic



Exemplul 218: Acid 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]piridin-2-carboxilic

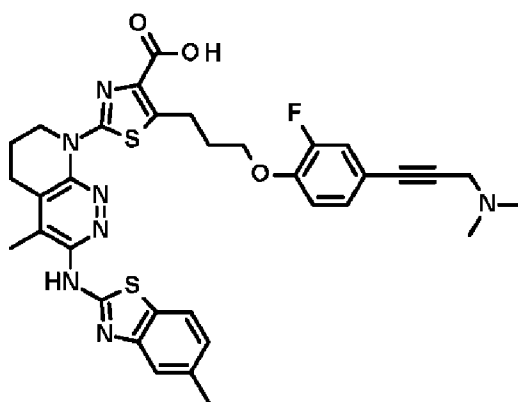


Exemplul 219: Acid 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic

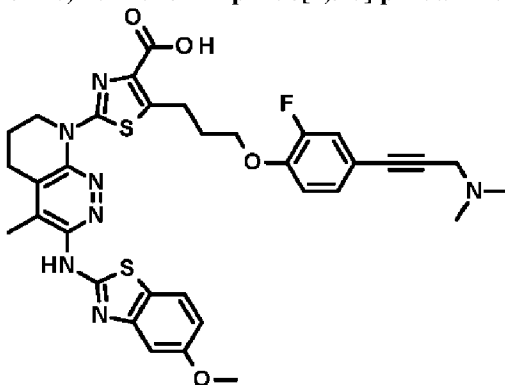


Exemplul 220: Acid 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]-2-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilic

5



Exemplul 221: Acid 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluor-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-carboxilic



10

STUDIU FARMACOLOGIC

EXEMPLUL A: Date de la testarea de polarizare a fluorescenței

15 Polarizarea fluorescenței măsoară rotația unei specii fluorescente în soluție, cu cât molecula este mai mare, cu atât emisiile de fluorescență sunt mai polarizate.

Sonda pe bază de PUMA fluorescent (număr de înregistrare primar la UniProtKB® Q9BXH1 - SECV ID:01) Fluoresceină-betaAla-Ahx-AREIGAQLRRMADDLNAQY-OH de la Biopeptides se leagă la GST(1-218)-(FACTOR_XA)-hsBCLXL(2-209) având o secvență de aminoacizi (SECV. ID: 02):

20 [MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPY
YIDGDVKLTQSMIAIRYIADKHNMLGGCPKERAESMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDF
ETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCL
DAFPKLVCFKKRIEAIPIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEGRGIPE
FEFSQSNRELVDVFLSYKLSQKGYSSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPS

WHLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQL
HITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIA
MATYLNHDHLEPWIQENGWDTFVEL YGNNAAESRKGQER] (număr de înregistrare primar la
GST UniProtKB® P08515 și număr de înregistrare primar la BCLXL UniProtKB® Q07817-1),

5 rezultând o creștere a anizotropiei. Dacă se adaugă un compus care se leagă competitiv la același situs ca și sonda, astfel eliberând-o pe aceasta, anizotropia scade datorită cantității crescute de sondă liberă.

O diluție în serie de 11 puncte a fiecărui compus a fost preparată în DMSO, condițiile de tampon finale au fost 10 mM de acid 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfonic [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4 și 5% DMSO. Concentrația de proteină finală din test a fost de 20 nM cu sonda
10 fluorescentă prezentă la 10 nM. Experimentele au fost incubate timp de 2 ore la 23°C înainte ca polarizarea fluorescenței să fie măsurată pe un cititor de plăci Biotek SynergyNeo (excitație 485 nm, emisie 525 nm, citiri paralele și perpendiculare). Curbele de răspuns la doză au fost reprezentate grafic cu software XL-Fit folosind un model logistic cu 4 parametri (model sigmoidal de răspuns la doză) și au fost determinate concentrațiile inhibitoare care au provocat o creștere cu 50% a intensității fluorescenței
15 (IC₅₀). Valorile K_i au fost determinate din valorile IC₅₀ conform Cer și colab., Nucleic Acids Res, 2009, 1 iulie; 37 (număr WebServer): W441-W445.

Rezultatele sunt rezumate în **Tabelul 1**. Ele arată că compușii conform invenției inhibă interacțiunea dintre proteina Bcl-xL și peptida fluorescentă descrisă mai sus în lucrarea de față.

20 **Tabelul 1**

Exemplu	Ki (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

Exemplu	Ki (M)
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

EXEMPLUL B: Date de la testarea de stingere

Testarea de stingere a fluorescenței măsoară modificarea intensității fluorescenței proteinei BCL-xL marcate cu Cy5 C-terminal, His-His-(EK)-*hsBCLXL*(2-197)[N197C] (număr de înregistrare primar UniProtKB® Q07817-1) având o secvență de aminoacizi (SECV. ID: 03):

[MHHHHHHHHGATGSGTAGSGTAGSGASTGGTGATHHHHHHHHDDDDKSPMG
SQSNRELVDVFLSYKLSQKGYWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSWH
LADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITP
GTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAMAT

YLNDHLEPWIQENGWDTFVELYG] care este legată în regiunea C-terminală la aminoacidul X care corespunde unei cisteine marcate pe sulf cu Sulfo-Cianină5 de la Lumiprobe GmbH număr de catalog 13380, după legarea unei peptide marcate C-terminal derivată de la PUMA (număr de înregistrare primar la UniProtKB® Q9BXH1) având o secvență de aminoacizi (SECV. ID: 04):
[QWAREIGAQLRRMADDLNAQY] care este legată în regiunea C-terminală la aminoacidul X' unde X' este o cisteină marcată pe sulf cu TQSWs de la AAT Bioquest număr de catalog 2079.

Adăugarea unui compus care se leagă competitiv la același situs ca și peptida va avea ca rezultat o creștere a intensității fluorescenței proteinei datorită îndepărtării agentului de stingere a fluorescenței.

O diluție în serie de 11 puncte a fiecărui compus a fost preparată în DMSO, condițiile de tampon finale au fost 10 mM de acid 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etansulfonic [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4 și 5% DMSO. Concentrația de proteină finală din test a fost de 1 nM cu peptida prezentă la nivel de 400 nM. Experimentele au fost incubate timp de 2 ore la 23°C înainte ca intensitatea fluorescenței să fie măsurată pe un cititor de plăci Biotek SynergyNeo (excitație 620 nm, emisie 680 nm). Curbele de răspuns la doză au fost reprezentate grafic cu software XL-Fit folosind un model logistic cu 4 parametri (model sigmoidal de răspuns la doză) și au fost determinate concentrațiile inhibitoare care au provocat o creștere cu 50% a intensității fluorescenței (IC₅₀). Valorile K_i au fost determinate din valorile IC₅₀ conform Cer și colab., Nucleic Acids Res, 2009, 1 iulie; 37 (număr WebServer): W441-W445.

Rezultatele sunt rezumate în **Tabelul 2**.

Tabelul 2

Exemplu	Ki (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

Exemplu	Ki (M)
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

Exemplu	Ki (M)
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
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

Exemplu	Ki (M)
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/A
155	#N/A
156	#N/A
157	#N/A
158	#N/A
159	#N/A
160	#N/A
161	#N/A
162	#N/A
163	#N/A
164	#N/A
165	#N/A
166	2,7E-12
167	1,9E-12
168	2,9E-12
169	#N/A
170	2,7E-12
171	#N/A
172	2,0E-12

Exemplu	Ki (M)
173	#N/A
174	#N/A
175	#N/A
176	#N/A
177	#N/A
178	2,2E-12
179	2,9E-12
180	1,2E-12

Rezultatele din Tabelele 1 și 2 arată că majoritatea compușilor conform invenției sunt inhibitori puternici ai proteinei Bcl-xL.

5 **EXEMPLUL C: Efectul inhibitorilor de Bcl-xL în viabilitatea celulelor MOLT-4 sau H146 utilizând testul MTT**

10 Testul colorimetric MTT se bazează pe reducerea mitocondrială a sării de tetrazoliu de către celulele vii. Numărul de celule viabile este proporțional cu producția de săruri de formazan, care pot fi citite spectrofotometric la 540 nm.

15 Celulele MOLT-4 și H146 au fost procurate de la ATCC și cultivate în RPMI 1640 suplimentat cu ser fetal bovin inactivat la căldură 10%, penicilină (100 UI/ml), streptomycină (100 μg/ml) și L-glutamină (2 mM). Celulele au fost cultivate la 37°C într-o atmosferă umidificată ce conține 5% CO₂. Celulele au fost însămânțate în plăci cu 96 de microgodeuri (150 μl per godeu) și expuse la compuși timp de 48 de ore (diluare în serie de 3,16 ori; câte 9 concentrații fiecare, în triplicate). La sfârșitul timpului de incubare, s-au adăugat 15 μl de soluție MTT (5 mg/ml) per godeu și celulele au fost incubate pentru încă 4 ore. Apoi, s-au adăugat 100 μl de dodecil sulfat de sodiu 10% (SDS)/HCl 10 mM per godeu și placa a fost incubată peste noapte, înainte de măsurarea densității optice la 540 nm. Valorile IC₅₀ au fost calculate utilizând potrivirea curbei standard cu patru parametri. IC₅₀ este definită drept concentrația compusului la care semnalul MTT este redus până la 50% din cel măsurat pentru martor. Rezultatele reprezintă media de la cel puțin 2 experimente independente și sunt prezentate în **Tabelul 3** de mai jos.

Tabelul 3

Exemplu	IC ₅₀ pentru H146 (M)	IC ₅₀ pentru MOLT-4 (M)
9	2,34E-06	#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
este	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

Exemplu	IC ₅₀ pentru H146 (M)	IC ₅₀ pentru MOLT-4 (M)
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/A	9,87E-10
35	6,28E-08	3,02E-08
36	5,51E-09	#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

Exemplu	IC ₅₀ pentru H146 (M)	IC ₅₀ pentru MOLT-4 (M)
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

Aceste date arată că majoritatea acestor compuși sunt activi în celule și pot induce o scădere dependentă de doză a viabilității liniilor celulare H146 și Molt-4.

Exemplu	IC ₅₀ pentru 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

Exemplu	IC ₅₀ pentru MOLT-4 (M)
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/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

EXEMPLUL D: Studiu de farmacodinamică și de regresie tumorală

Efectele terapeutice și farmacodinamice *in vivo* ale moleculelor mici care țintesc Bcl-xL au fost determinate în modelul de leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-ALL) MOLT-4 după administrare intravenoasă (IV) sau orală (PO).

Materiale și metode

Celulele MOLT-4 (ATCC nr. CRL-1582) au fost cultivate în RPMI suplimentat cu 10% FBS. Celulele au fost resuspendate în matrigel 50% (BD Biosciences) și 0,1 ml conținând 5×10^6 celule au fost inoculate subcutanat în flancul drept al unor șoareci femele NOD SCID (Charles River). Pentru studiile de eficacitate, când tumorile au atins volumul adecvat, șoarecii au fost repartizați randomizat (7 animale per grup) folosind software Easy stat. Purtător ca martor (HPBCD/HCI) sau compusul din Exemplul 24 (2,5, 5 sau 7,5 mg/kg) au fost injectate IV (de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni - Q3D6). Greutatea corporală a șoarecilor a fost monitorizată de trei ori pe săptămână și mărimea tumorii a fost măsurată folosind șublere electronice. Volumul tumorii a fost estimat prin măsurarea diametrelor minime și maxime ale tumorii folosind formula: $(\text{diametru minim})^2(\text{diametru maxim})/2$. În ultima zi cu cel puțin jumătate din animalele martor încă prezente în studiu (ziua 31), inhibarea creșterii tumorii a fost calculată folosind formula:

$$\left(1 - \frac{(\text{TV la Dx în grupul de tratat})\text{Mediană}}{(\text{TV la Dx în grupul martor})\text{Mediană}} \right) \times 100$$

Răspunsul a fost evaluat după cum urmează: CR (răspuns complet) dacă mărimea tumorii a fost $\leq 25 \text{ mm}^3$ pentru cel puțin trei măsurători consecutive, PR (răspuns parțial) dacă mărimea tumorii a fost cuprinsă între 25 mm^3 și jumătate din mărimea inițială pentru cel puțin trei măsurători consecutive. Șoarecii au fost sacrificați la prima măsurătoare pentru care volumul tumorii a depășit 2000 mm^3 sau la primele semne de deteriorare a sănătății animalelor.

Pentru studiile de farmacodinamică, atunci când tumorile au atins volumul corespunzător, șoarecii au fost repartizați randomizat (3 animale per grup) folosind software Easy stat. Exemplul 24 (7,5 mg/kg) a fost administrat IV (o dată pe zi - QD) în HPBCD/HCI sau PO (o dată pe zi - QD) în PEG300/EtOH/Phosal (30/10/60). Probe de tumoră au fost colectate la 6 ore după administrare și lizate (10 mM HEPES pH 7,4, 142,5 mM KCl, 5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 1% NP40, cocktailuri cu inhibitori de protează și fosfatază - Calbiochem). Lizate limpezite au fost pregătite pentru imunodetecția PARP clivate și a Caspazei 3 prin utilizarea kitului de lizat de celule întregi (MSD) cu panou de apoptoză MSD în plăci cu 96 de godeuri conform instrucțiunilor producătorului și au fost analizate pe QuickPlex SQ 120. Probe de sânge total au fost analizate pe Analizorul hematologic Coulter Ac•T diff (Beckman Coulter).

Toate experimentele au fost efectuate în conformitate cu reglementările franceze în vigoare după aprobarea de către Comitetul de etică de la Servier Research Institute (IdRS). Șoarecii NOD SCID au fost menținuți conform ghidurilor instituționale.

Rezultate

Eficacitatea Exemplului 24 asupra xenogrefelor MOLT-4 este ilustrată în **Figura 1**. Tratamentul a fost început la 12 zile după inocularea celulelor tumorale (mărime medie: 235 mm^3). Purtător (HPBCD/HCI) sau compusul din Exemplul 24 (2,5, 5 și 7,5 mg/kg) au fost administrate IV la fiecare 3 zile pentru un total de 6 administrări.

În ziua 31 după începerea tratamentului, inhibarea creșterii tumorii (%TGI) indusă de compusul din Exemplul 24 a fost de 77,1% la 2,5 mg/kg, 78,7% la 5 mg/kg și 94,7% la 7,5 mg/kg ($p < 0,05$), așa cum este descris în **Figura 1** și **Tabelul 4**. Regresia parțială (PR) a fost realizată în 28,6%, 71,4% și, respectiv, 100% din cazuri. Regresia completă (CR) a fost observată la 14,3% dintre animalele tratate cu cea mai mare doză.

Nu s-a observat nicio scădere în greutatea corporală relevantă clinic datorată tratamentului (**Figura 2**).

Tabelul 4: Inhibarea creșterii tumorii MOLT-4 după tratament cu compusul din Exemplul 24 (2,5, 5 și 7,5 mg/kg, administrat IV, Q3D6).

Grup	Doză (mg/kg)	%TGI (d31)	%CR	%PR
Exemplul 24	2,5	77,1*	0	28,6
Exemplul 24	5	78,7*	0	71,4
Exemplul 24	7,5	94,7*	14,3	100
*valoarea $p < 0,05$ comparativ cu grupul martor.				

Efectul compusului din Exemplul 24 asupra inducerii apoptozei la celule tumorale MOLT-4 și asupra numărului de trombocite circulante este ilustrat în **Tabelul 5**. Tratamentul a fost început la 18 zile după inocularea celulelor tumorale (mărime medie: 461 mm³). Compusul din Exemplul 24 (7,5 mg/kg) a fost administrat o dată PO sau IV și au fost colectate probe 6 ore mai târziu. Compusul a prezentat o inducere a markerilor de apoptoză, și anume PARP clivat (de 24,1 - 38,6 ori raportat la martorul netratat) și Caspază 3 clivată (de 7,2 - 18,9 ori raportat la martorul netratat), independent de calea de administrare. În plus, având în vedere rolul bine descris al Bcl-xL în reglarea duratei de viață a trombocitelor, acesta a provocat, de asemenea, și o reducere semnificativă a numărului de trombocite (până la 1% din valorile de la martor).

Tabelul 5: Activarea PARP clivat și a Caspazei 3 clivate în celule tumorale și scăderea trombocitelor la șoareci NOD SCID femele grefați cu MOLT-4 la 6 ore după tratament (PO sau IV) cu compusul din Exemplul 24 la nivel de 7,5 mg/kg.

Compus testat	Doză (mg/kg) și cale	Moment de timp (h)	PARP clivat (număr de ori de creștere față de martor)	Caspază 3 clivată (număr de ori de creștere față de martor)	Număr de trombocite (x10 ³ /μl)	% de trombocite rămase (față de martori)
Exemplul 24	7,5, PO	6	24,1	7,2	7	1
Exemplul 24	7,5, IV	6	38,6	18,9	8	1

În concluzie, demonstrăm în lucrarea de față faptul că molecula mică de țintire a Bcl-xL descrisă în Exemplul 24 este activă *in vivo* după administrare intravenoasă sau orală. Am observat regresia tumorii, inducerea apoptozei în celule tumorale și o reducere puternică a trombocitelor circulante, în acord cu rolul descris anterior al Bcl-xL în controlul apoptozei și reglarea duratei de viață a trombocitelor (Youle și Strasser, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008 ian; 9(1): 47-59; Zhang și colab., Cell Death Differ. 2007 mai; 14(5): 943-51; Mason și colab., Cell 2007 Mar 23; 128(6): 1173-86). În plus, nu s-a observat nicio pierdere în greutate corporală relevantă clinic după tratamentul cu doze eficiente și scăderea trombocitelor a fost recuperată după întreruperea tratamentului (datele nu sunt prezentate). În mod global, aceste date indică faptul că există o posibilă marjă terapeutică pentru utilizarea acestor molecule mici care țintesc Bcl-xL în tratamentul cancerului.

EXEMPLUL E: Profilul farmacodinamic in vivo al compușilor cu formula (I)

Profilul farmacocinetic al compușilor cu formula (I) este evaluat la rozătoare (șoarece, șobolan) după calea PO și/sau IV. Formularea este selectată pe baza proprietăților fizico-chimice ale medicamentului testat, precum și a căii de administrare. O singură doză de medicament (<5 mg/kg) preparată în formularea adaptată este administrată pe cale IV (bolus sau perfuzie de 10 minute) sau PO (gavaj) la animale (3 animale/cale). Probele de sânge de la fiecare animal (până la 6 probe/animal) sunt colectate timp de 24 de ore după administrare și concentrațiile plasmatice ale compusului testat sunt determinate după extracție urmată de o cromatografie lichidă cuplată cu detecția prin spectrometrie de masă în tandem (LC/MS-MS).

În unele cazuri, următorul protocol experimental este utilizat pentru a determina profilul farmacocinetic al compușilor conform invenției la șobolanul Wistar:

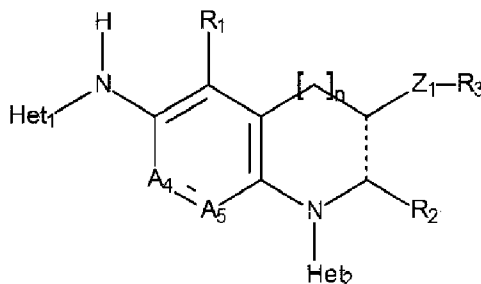
Medicamentul este preparat într-o formulare compusă dintr-un amestec de polietilen glicol 300/etanol anhidru/NaCl 0,9% (40/10/50 v/v/v). Formularea este administrată pe cale IV la șobolan Wistar mascul (3 animale) la o doză de 0,75 mg/kg (10 min. perf., 5 ml/kg). Se prelevează probe de sânge de la fiecare animal în următoarele momente: sfârșitul perfuziei (10 min.), 0,5 ore, 1 oră, 3 ore, 6 ore și 24 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice ale compusului testat sunt determinate după extracție urmată de o cromatografie lichidă cuplată cu detecția prin spectrometrie de masă în tandem (LC/MS-MS).

Limita inferioară de cuantificare este de 2,5 ng/ml.

Rezultatele permit ierarhizarea compușilor conform invenției pe baza expunerii lor în plasmă, constantei de viteză de eliminare, clearance-ului și volumului de distribuție pentru a evalua intervalul terapeutic al compușilor la un model animal.

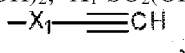
(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2010/080503
- WO-A1-2013/055897
- WO-A1-2017/214233

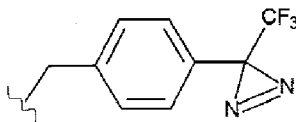
(57) Revendicări:**1.** Compus cu formula (IA):

în care:

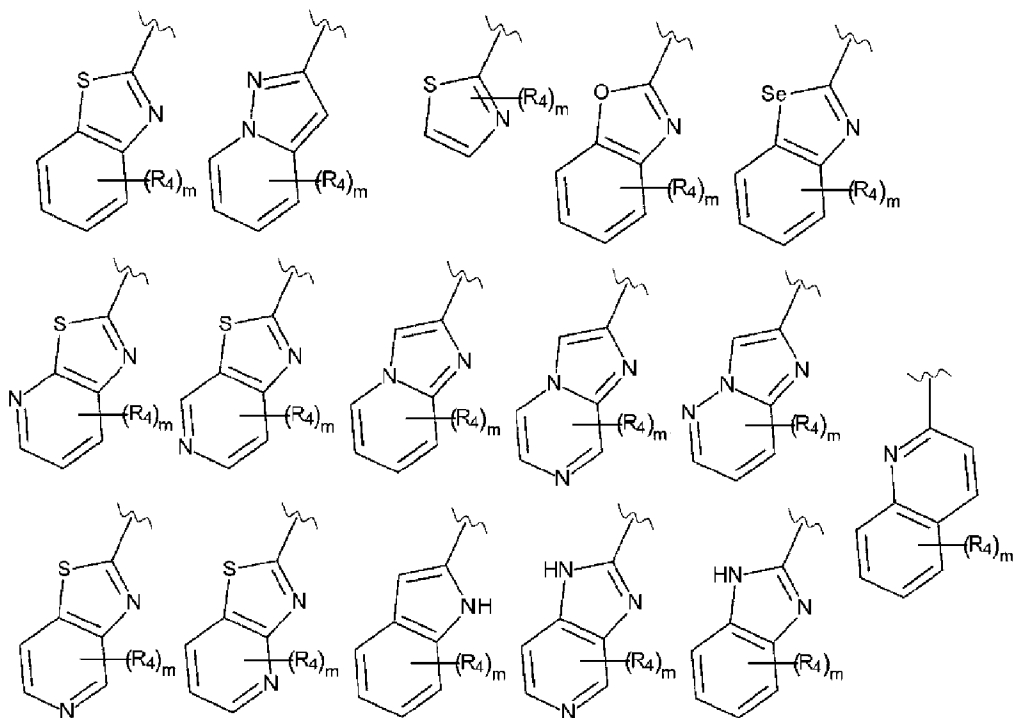
- ◆ $n=0, 1$ sau 2 ,
- ◆ ----- reprezintă o legătură simplă sau dublă.
- ◆ A_4 și A_5 în mod independent unul de altul reprezintă un atom de carbon sau un atom de azot,
- ◆ Z_1 reprezintă o legătură, $-N(R)-$ sau $-O-$, în care R reprezintă un hidrogen sau un C_1 - C_6 alchil liniar sau ramificat,
- ◆ R_1 reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; C_1 - C_6 alchil liniar sau ramificat opțional substituit cu un hidroxil sau o grupare C_1 - C_6 alcoxi; C_3 - C_6 cicloalchil; trifluormetil; C_1 - C_6 alchilen-heterocicloalchil liniar sau ramificat în care gruparea heterocicloalchil este opțional substituită cu o grupare C_1 - C_6 alchil liniară sau ramificată;
- ◆ R_2 reprezintă un hidrogen sau un metil;
- ◆ R_3 reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; C_1 - C_4 alchil liniar sau ramificat; $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$; $-X_1-O-R_c$; $-X_1-COOR_c$; $-X_1-PO(OH)_2$; $-X_1-SO_2(OH)$; $-X_1-N_3$ și :



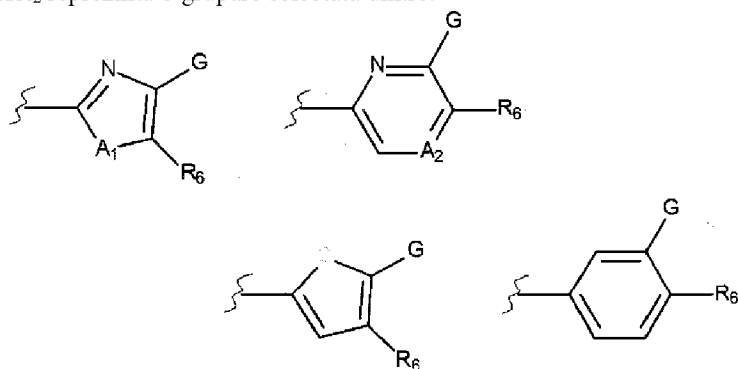
◆ R_a și R_b independent unul de altul reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; heterocicloalchil; $-SO_2$ -fenil în care fenilul poate fi substituit cu un C_1 - C_6 alchil liniar sau ramificat; C_1 - C_6 alchil liniar sau ramificat opțional substituit cu una sau două grupări hidroxil; C_1 - C_6 alchilen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alchilen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alchilen- $COOH$; C_1 - C_6 alchilen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alchilen- NR_dR_e ; C_1 - C_6 alchilen- $N^+R_dR_eR_f$; C_1 - C_6 alchilen-fenil în care fenilul poate fi substituit cu o grupare C_1 - C_6 alcoxi; gruparea:



- sau R_a și R_b formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B_1 ;
- sau R_a , R_b și R_c formează cu atomul de azot care îi poartă un C_3 - C_8 heterocicloalchil cu punte,
- ◆ R_c , R_d , R_e , R_f , independent unul de altul reprezintă un hidrogen sau o grupare C_1 - C_6 alchil liniară sau ramificată;
- sau R_d și R_e formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B_2 ,
- sau R_d , R_e și R_f formează cu atomul de azot care îi poartă un C_3 - C_8 heterocicloalchil cu punte,
- ◆ Het_1 reprezintă o grupare selectată dintre:



◆ Het₂ reprezintă o grupare selectată dintre:



◆ A₁ este -NH-, -N(C₁-C₃alchil), O, S sau Se,

◆ A₂ este N, CH sau C(R₅),

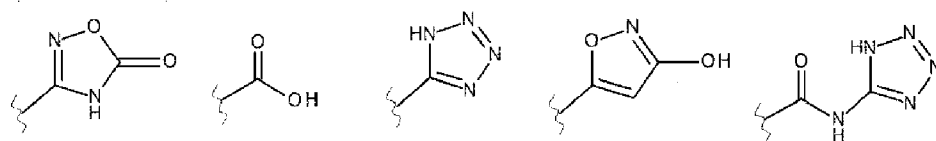
◆ G este selectat din grupul format din:

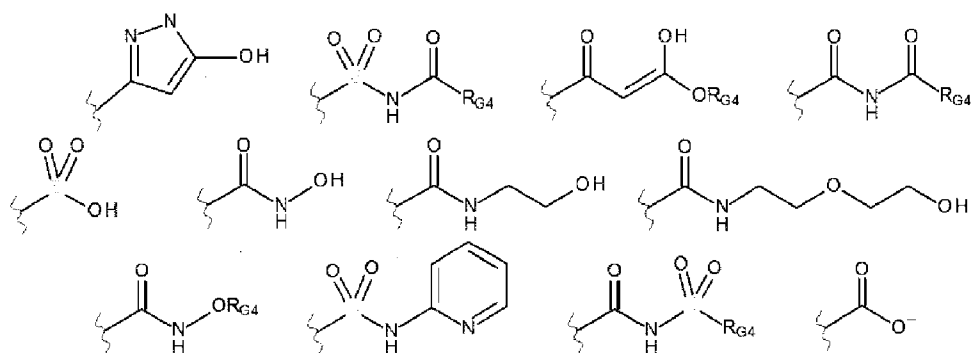
-C(O)OR_{G3}, -C(O)NR_{G1}R_{G2}, -C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)NR_{G1}R_{G2}, -OC(O)NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}C(O)OR_{G3}, -C(=NOR_{G1})NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}C(=NCN)NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}S(O)₂NR_{G1}R_{G2}, -S(O)₂R_{G3}, -S(O)₂NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}S(O)₂R_{G2}, -NR_{G1}C(=NR_{G2})NR_{G1}R_{G2}, -C(=S)NR_{G1}R_{G2}, -C(=NR_{G1})NR_{G1}R_{G2}, halogen, -NR₂, și -CN, în care:

- R_{G1} și R_{G2} la fiecare apariție sunt ambii selectați independent din grupul constând din hidrogen, C₁-C₆alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen, C₂-C₆alchenil, C₂-C₆alchinil, C₃-C₆cicloalchil, fenil și -(CH₂)₁₋₄-fenil;

- R_{G3} este selectat din grupul format din C₁-C₆alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen, C₂-C₆alchenil, C₂-C₆alchinil, C₃-C₆cicloalchil, fenil și -(CH₂)₁₋₄-fenil; sau

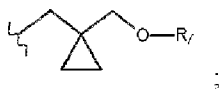
R_{G1} și R_{G2}, împreună cu atomul de care este atașat fiecare sunt combinate pentru a forma un C₃-C₈heterocicloalchil; sau, ca alternativă, G este selectat din grupul format din:



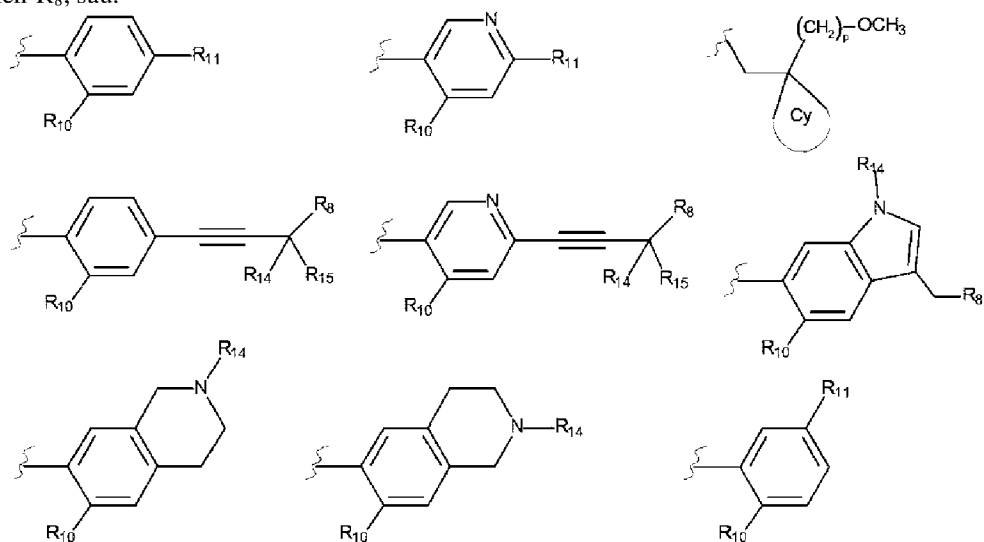


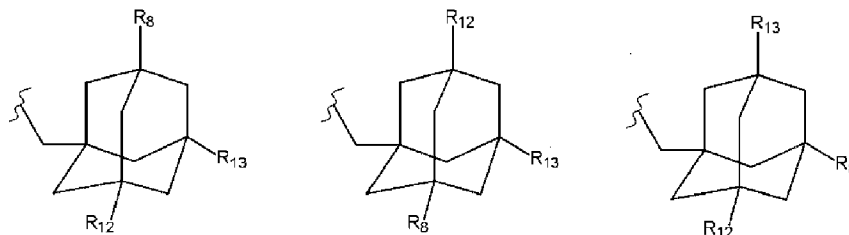
în care R_{G4} este selectat dintre C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil și C_3 - C_6 cicloalchil,

- ◆ R_4 reprezintă un atom de hidrogen, fluor, clor sau brom, o grupare metil, hidroxil sau metoxi,
- ◆ R_5 reprezintă o grupare selectată dintre: C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 atomi de halogen; C_2 - C_6 alchenil; C_2 - C_6 alchinil; halogen sau -CN,
- ◆ R_6 reprezintă o grupare selectată dintre:
hidrogen;
- C_2 - C_6 alchenil;
- X_2 -O- R_7 ;



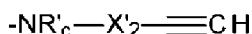
- X_2 -NSO₂- R_7 ;
- C=C(R_9)-Y₁-O- R_7 ;
- C_3 - C_6 cicloalchil;
- C_3 - C_6 heterocicloalchil opțional substituit cu o grupare hidroxil;
- C_3 - C_6 cicloalchilen-Y₂- R_7 ;
- gruparea C_3 - C_6 heterocicloalchilen-Y₂- R_7 ,
- o grupare heteroarilen- R_7 opțional substituită cu o grupare C_1 - C_6 alchil liniară sau ramificată,
- ◆ R_7 reprezintă o grupare selectată dintre: grupare C_1 - C_6 alchil liniară sau ramificată; (C_3 - C_6)cicloalchilen- R_8 ; sau:





în care Cy reprezintă un C₃-C₈cicloalchil,

◆ R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat, -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 și:



◆ R₉ reprezintă o grupare selectată dintre C₁-C₆alchil liniar sau ramificat, trifluormetil, hidroxil, halogen, C₁-C₆alcoxi,

◆ R₁₀ reprezintă o grupare selectată dintre hidrogen, fluor, clor, brom, -CF₃ și metil,

◆ R₁₁ reprezintă o grupare selectată dintre hidrogen, halogen, C₁-C₃alchilen-R₈, -O-C₁-C₃alchilen-R₈, -CO-NR_hR_i și -CH=CH-C₁-C₄alchilen-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, C₃-C₈cicloalchilen-CH₂-R₈, C₃-C₈heterocicloalchilen-CH₂-R₈,

◆ R₁₂ și R₁₃, în mod independent unul de altul, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare metil,

◆ R₁₄ și R₁₅, în mod independent unul de altul, reprezintă un hidrogen sau o grupare metil sau R₁₄ și R₁₅ formează cu atomul de carbon care îi poartă un ciclohexil,

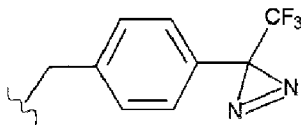
◆ R_h și R_i, independent unul de altul, reprezintă un hidrogen sau o grupare C₁-C₆alchil liniară sau ramificată,

◆ X₁ reprezintă o grupare C₁-C₄alchilen liniară sau ramificată opțional substituită cu una sau două grupări selectate dintre trifluormetil, hidroxil, halogen, C₁-C₆alcoxi,

◆ X₂ reprezintă o grupare C₁-C₆alchilen liniară sau ramificată opțional substituită cu una sau două grupări selectate dintre trifluormetil, hidroxil, halogen, C₁-C₆alcoxi,

◆ X'₂ reprezintă un C₁-C₆alchilen liniar sau ramificat,

◆ R'_a și R'_b în mod independent unul de altul, reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen; heterocicloalchil; -SO₂-fenil în care fenilul poate fi substituit cu un C₁-C₆alchil liniar sau ramificat; C₁-C₆alchil liniar sau ramificat opțional substituit cu unul sau doi hidroxil sau grupări C₁-C₆alcoxi; C₁-C₆alchilen-SO₂OH; C₁-C₆alchilen-SO₂O⁻; C₁-C₆alchilen-COOH; C₁-C₆alchilen-PO(OH)₂; C₁-C₆alchilen-NR'_dR'_e; C₁-C₆alchilen-N⁺R'_dR'_eR'_f; C₁-C₆alchilen-O-C₁-C₆alchilen-OH; C₁-C₆alchilen-fenil în care fenilul poate fi substituit cu un hidroxil sau o grupare C₁-C₆alcoxi; gruparea:



sau R'_a și R'_b formează cu atomul de azot care îl poartă un ciclu B₃,

sau R'_a, R'_b și R'_c formează cu atomul de azot care îl poartă un C₃-C₈heterocicloalchil cu punte,

◆ R'_c, R'_d, R'_e, R'_f, în mod independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen sau o grupare C₁-C₆alchil liniară sau ramificată,

sau R'_d și R'_e formează cu atomul de azot care îi poartă un ciclu B₄,

sau R'_d, R'_e și R'_f formează cu atomul de azot care îi poartă un C₃-C₈heterocicloalchil cu punte,

◆ Y₁ reprezintă un C₁-C₄alchilen liniar sau ramificat,

◆ Y₂ reprezintă o legătură, -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-,

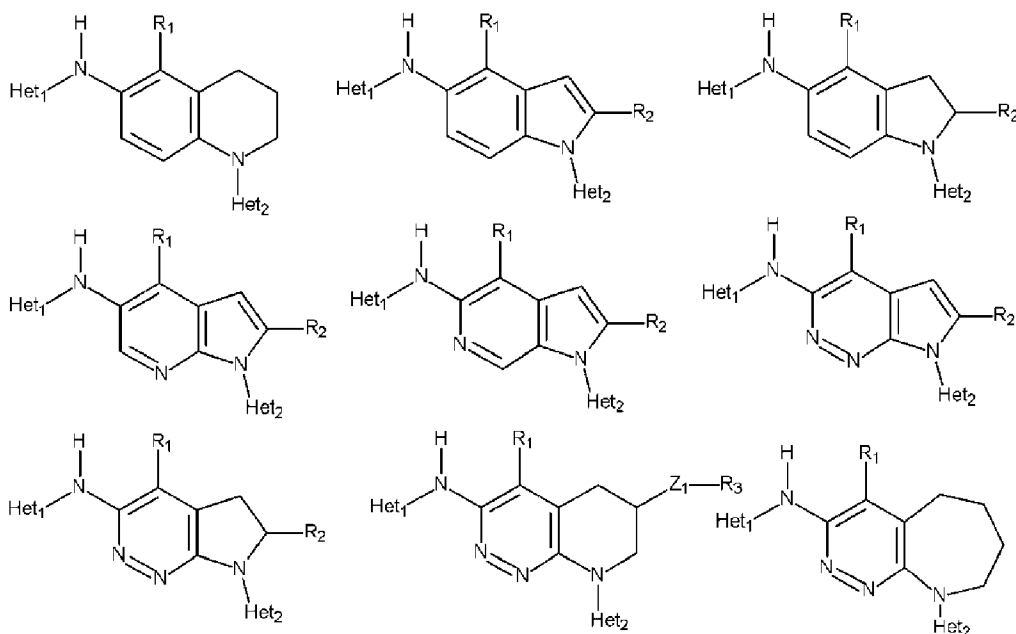
◆ m=0, 1 sau 2,

◆ p=1, 2, 3 sau 4,

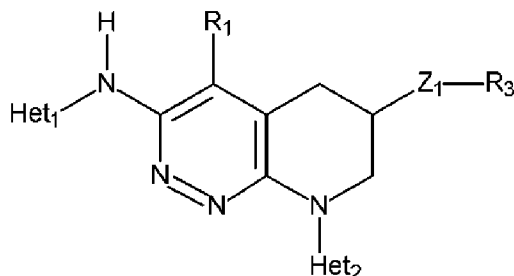
◆ B₁, B₂, B₃ și B₄, în mod independent unul de celălalt, reprezintă o grupare C₃-C₈ heterocicloalchil, grupare care poate: (i) să fie o grupare mono- sau bi-ciclică, în care gruparea biciclică include un sistem de inele condensat, cu punte sau spiro, (ii) poate conține, în plus față de atomul de azot, unul sau doi heteroatomi selectați în mod independent dintre oxigen, sulf și azot, (iii) poate să fie substituită cu una sau două grupări selectate dintre: fluor, brom, clor, C₁-C₆alchil liniar sau ramificat, hidroxil, -NH₂, oxo sau piperidinil,

enantiomerii și diastereoizomerii săi și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

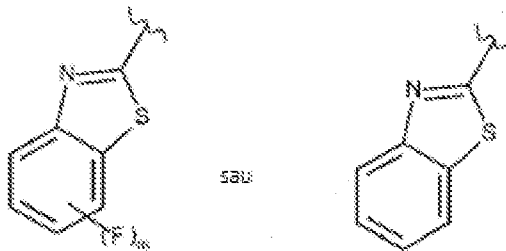
2. Compus conform revendicării 1, în care A₄ și A₅ reprezintă fiecare un atom de azot.
3. Compus conform revendicării 1 sau 2 în care Z₁ reprezintă -NH- sau -O-.
4. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 3 în care R₃ reprezintă -X₁-NR_aR_b, de preferat gruparea -C₂H₅-NH-CH₃.
5. Compus conform revendicării 1, care este selectat dintre:



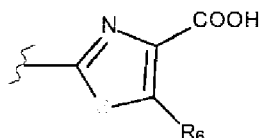
6. Compus conform revendicării 5, care este un compus cu formula (IB):



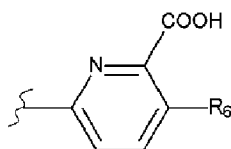
7. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 6, în care R₁ reprezintă un atom de hidrogen, un metil sau o grupare ciclopropil, de preferat un metil.
8. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 7, în care Het₁ reprezintă:



9. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 8, în care Het₂ reprezintă:

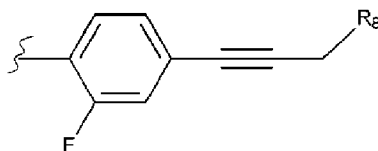


10. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 8, în care Het₂ reprezintă:

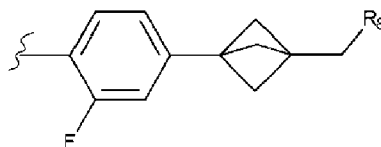


11. Compus conform revendicării 9, în care R₆ reprezintă o grupare -X₂-O-R₇ în care X₂ este o grupare propilenă.

12. Compus conform revendicării 11, în care R₇ reprezintă următoarea grupare:

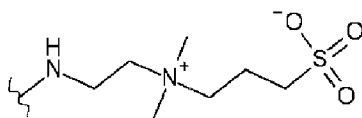


13. Compus conform revendicării 11, în care R₇ reprezintă următoarea grupare:



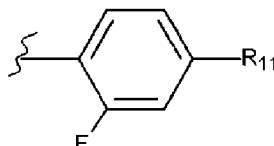
14. Compus conform revendicării 12 sau 13, în care R₈ reprezintă o grupare selectată dintre: dimetilamino, dietilamino, diizopropilamino, diizobutilamino, metilamino, etilamino, etil(metil)amino, 4-metil-piperazin-1-il, piperazin-1-il, pirolidin-1-il, azetidin-1-il, 1-piperidil, 4-morfolinil, 4,4-difluorpiperidin-1-il, 3,3-difluorpiperidin-1-il, 3-hidroxi-1-piperidil, (1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il, 4-(1-piperidil)-1-piperidil, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il, (1*S*,5*R*)-6,6-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il, 2-(dimetilamino)etilamino, 3-piperazin-1-il, (3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il, (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,

și:



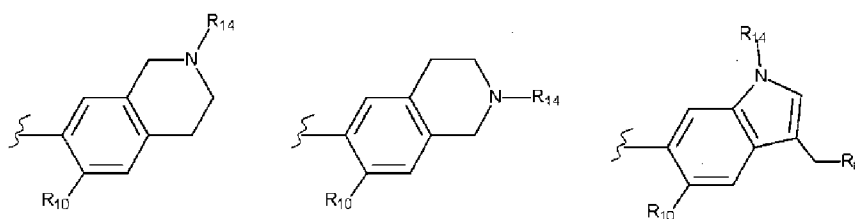
15. Compus conform revendicării 12 sau 13, în care R_8 reprezintă o grupare selectată dintre: bis[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino, amino, [(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino, [(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino, acetil(metil)amino, 3-hidroxiopropilamino.

16. Compus conform revendicării 11, în care R_7 reprezintă:

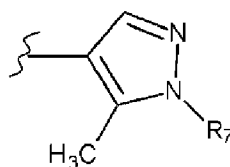


în care R_{11} este selectat dintre 3-(dimetilamino)propil, 3-(metilamino)propil, aminometil, 2-(dimetilamino)etil, 4-(dimetilamino)butil, 2-(metilamino)etil, 4-(metilamino)butil, 3-(azetidin-1-il)propil, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propil, 3-pirolidin-1-ilpropil, 3-morfolinopropil, 3-(1-piperidil)propil, 3-[(1*R*,5*S*)-6,6-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il și 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil.

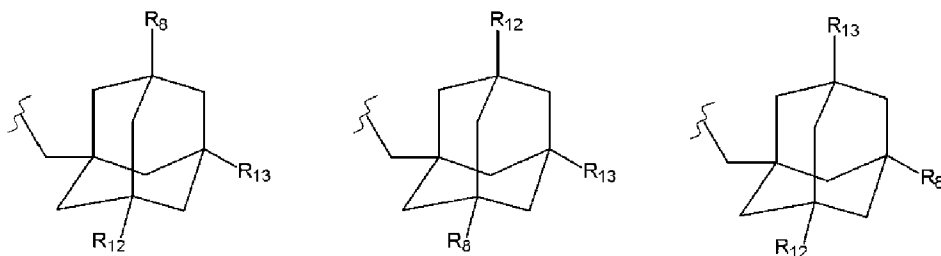
17. Compus conform revendicării 11, în care R_7 reprezintă o grupare selectată dintre:



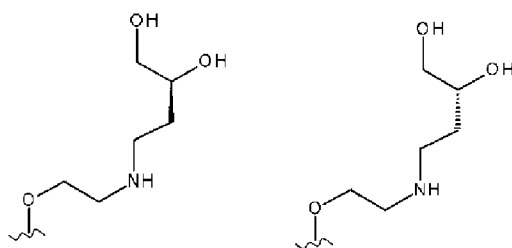
18. Compus conform revendicării 10, în care R_6 reprezintă:



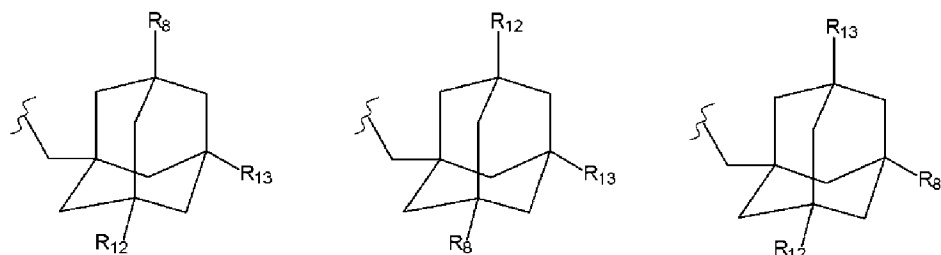
19. Compus conform revendicării 18, în care R_7 reprezintă o grupare selectată dintre:



în care R_8 reprezintă o grupare selectată dintre: hidrogen, 2-(metilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi, 4-metilpiperazin -1-il și:



20. Compus conform revendicării 18, în care R_7 reprezintă o grupare selectată dintre:



în care R_8 reprezintă o grupare selectată dintre: 2-pirolidin-1-iletoksi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi, 2-[[3-(3R)-3,4-dihidroxi-butil]-metil-amino]etoksi, 2-(4-hidroxi-butilamino)etoksi, 2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoksi, 2-[bis(2-hidroxi-etil)amino]etoksi, 2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]etoksi, 2-[2-(2-hidroxi-etoksi)etilamino]etoksi, 2-[bis(3-hidroxi-propil)amino]etoksi, 2-(3-hidroxi-propilamino)etoksi, 2-[bis(4-hidroxi-butil)amino]etoksi, 2-morfolinoetoksi, 2-(1-piperidil)etoksi, 2-piperazin-1-iletoksi, 2-(azepan-1-il)etoksi, 2-(4-izopropilpiperazin-1-il)etoksi, 2-[(4-hidroxi-fenil)metilamino]etoksi, 2-[2-hidroxi-etil(metil)amino]etoksi, 2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoksi, 2-[4-hidroxi-butil(metil)amino]etoksi, 3-pirolidin-1-ilpropil, 3-(dimetilamino)propil, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propil, 3-morfolinopropil, 3-(3-hidroxi-propilamino)propil, 3-(4-hidroxi-butilamino)propil, 3-[[3S)-3,4-dihidroxi-butil]amino]propil, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propil, 3-[4-hidroxi-butil(metil)amino]propil, 3-[3-hidroxi-propil(metil)amino]propil, 3-[3-bis(3-hidroxi-propil)amino]propil, 3-piperazin-1-ilpropil.

21. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1, 2 și 6, în care R_3 reprezintă $-X_1-PO(OH)_2$, $-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, în care R_a sau R_b , sau ambii, reprezintă o grupare selectată dintre C_1-C_6 alchilen- SO_2OH , C_1-C_6 alchilen- SO_2O^- și C_1-C_6 alchilen- $PO(OH)_2$.

22. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1, 2 și 6, în care R_8 reprezintă $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, în care R'_a și R'_b , sau ambii, reprezintă o grupare selectată dintre C_1-C_6 alchilen- SO_2OH și C_1-C_6 alchilen- $PO(OH)_2$.

23. Compus conform revendicării 1, selectat din următorul grup:
- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
 - acid 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluor-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic,
 - acid 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-carboxilic,
 - acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
 - acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-pirolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
 - acid 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-carboxilic,
 - acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,
 - acid 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-carboxilic,

- acid 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-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic,

- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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-(diethylamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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-(diizopropilamino)prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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)etilamino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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-carboxilic,

- acid 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-fluor-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-fluorfenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilic,

- acid 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}piridin-2-carboxilic,

enantiomeri și diastereoizomeri ai acestuia și săruri de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

24. Compus conform revendicării 1, selectat din următorul grup:

- acid 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]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-pirolidin-1-iletoksi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-hidroxiutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-dihidroxi-butil]amino}etoksi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-etil(metil)amino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-hidroxi-butil(metil)amino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-dihidroxi-butil]-metil-amino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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)etoksi]adamantan-1-il)metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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)etoksi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-il)etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-izopropilpiperazin-1-il)etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-morfolinoetoksi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-etoksi)etilamino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-hidroxi-etil)amino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-hidroxi-propil)amino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-hidroxi-butil)amino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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]etoksi}adamantan-1-il)metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-hidroxi-fenil)metilamino]etoksi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilic,

- acid 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-fluor-fenoksi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 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-dihidroxi-butil]amino]prop-1-inil]-2-fluor-fenoksi]propil]tiazol-4-carboxilic,

- acid 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(3-hidroxiopropilamino)prop-1-ini]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilic, enantiomeri și diastereoizomeri ai acestuia și săruri de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

25. Compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 24, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

26. Compoziție farmaceutică conform revendicării 25 pentru utilizare ca agenți pro-apoptotici.

27. Compoziție farmaceutică conform revendicării 25 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune sau bolilor sistemului imunitar.

28. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 27, în care cancerul este o afecțiune malignă hematologică sau o tumoră solidă.

29. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 28, în care afecțiunea malignă hematologică este mielom, în special mielom multiplu, limfom, în special limfom non-Hodgkin (NHL), sau leucemie, în special leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-ALL), leucemie limfoblastică acută cu celule B (B-ALL) și leucemie mielogenă acută (AML).

30. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 28, în care tumora solidă este selectată dintre cancere de vezică urinară, creier, sân, uter, esofag și ficat, cancer colorectal, cancer renal, melanom, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar.

31. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 24, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, pentru utilizare în tratamentul unui cancer selectat dintre: mielom, în special mielom multiplu, limfom, în special limfom non-Hodgkin (NHL), sau leucemie, în special leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-ALL), leucemie limfoblastică acută cu celule B (B-ALL) și leucemie mielogenă acută (AML), cancere de vezică urinară, creier, sân, uter, esofag și ficat, cancer colorectal, cancer renal, melanom, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar, în special cancer pulmonar cu celule non-mici și cancer pulmonar cu celule mici.

32. Combinație a unui compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 24, cu un agent anti-cancer selectat dintre agenți genotoxici, otrăvuri mitotice, anti-metaboliți, inhibitori de proteazom, inhibitori de kinază și anticorpi.

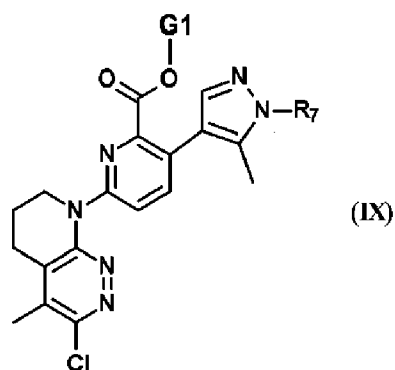
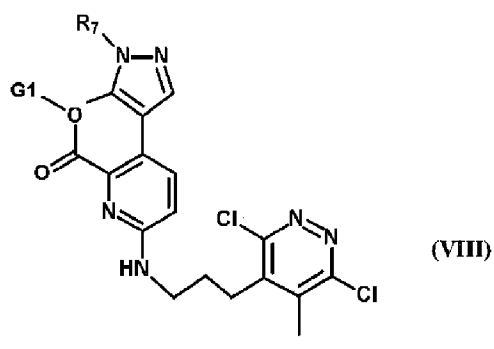
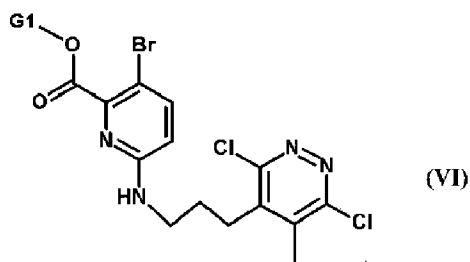
33. Compoziție farmaceutică cuprinzând o combinație conform revendicării 32 în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

34. Combinație conform revendicării 32 pentru utilizare în tratamentul cancerelor.

35. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 24, pentru utilizare în tratamentul cancerelor care necesită radioterapie.

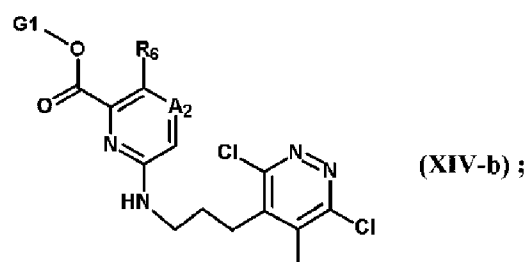
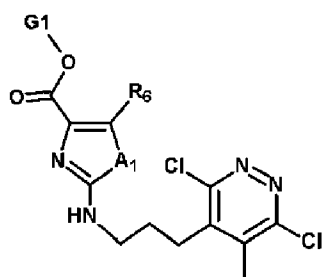
36. Compoziție farmaceutică conform revendicării 25 pentru utilizare în tratamentul bolilor sau afecțiunilor **caracterizate prin** exces sau activitate dereglată a trombocitelor, în special afecțiuni protrombotice.

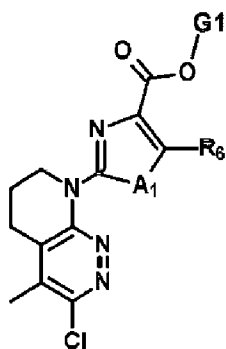
37. Intermediar de sinteză selectat din următorul grup:



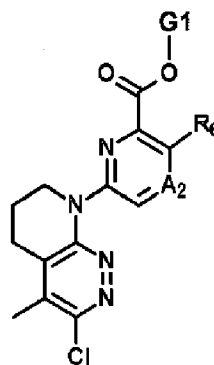
în care R_7 este așa cum este definit în revendicarea 1 și G1 reprezintă o grupare C_1 - C_6 alchil, de preferat o grupare metil, sau o grupare (4-metoxifenil)metil.

38. Intermediar de sinteză selectat din următorul grup:





(XV-a) ;



(XV-b)

în care A₁, A₂ și R₆ sunt așa cum sunt definiți în revendicarea 1 și G₁ reprezintă o grupare C₁-C₆alchil, de preferat o grupare metil, sau o grupare (4-metoxifenil)metil.

Figura 1: Volumul tumorii (mm³) la șoarecii NOD SCID femele grefați cu MOLT-4 după tratament cu purtător (HPBCD/HCl) sau compus din Exemplul 24 (25,5, 5 și 7,5 mg/kg, administrat IV, Q3D6, n=7)

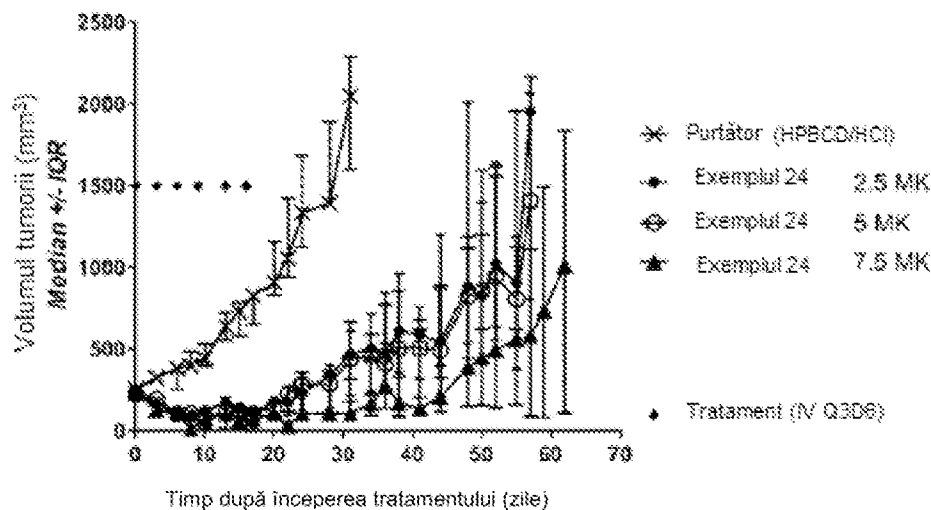


Figura 2: % de scădere în greutatea corporală la șoarecii NOD SCID femele grefați cu MOLT-4 după tratament cu purtător (HPBCD/HCl) sau compus din Exemplul 24 (25,5, 5 și 7 mg/kg, administrat IV, Q3D6, n= 7)

