

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 059**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2008 E 08859786 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2231653**

54 Título: **Tiazoles condensados antibacterianos**

30 Prioridad:

13.12.2007 GB 0724342

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

30.07.2013

73 Titular/es:

**BIOTA EUROPE LTD (100.0%)
BEGBROKE BUSINESS AND SCIENCE PARK
SANDY LANE
YARNTON, OXFORDSHIRE OX5 1PF, GB**

72 Inventor/es:

**HAYDON, DAVID, JOHN y
CZAPLEWSKI, LLOYD, GEORGE**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 416 059 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tiazoles condensados antibacterianos

- 5 Esta invención se refiere a tiazolopiridazinas, tiazolopiridinas y benzotiazoles sustituidos que son útiles como agentes antibacterianos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las topoisomerasas de tipo II catalizan la interconversión de topoisómeros de ADN transportando un segmento de ADN a través de otro. Las bacterias codifican para dos enzimas topoisomerasas de tipo II, la ADN girasa y la ADN topoisomerasa IV. La girasa controla el superenrollamiento del ADN y alivia la tensión topológica. La topoisomerasa IV produce la decatenación de cromosomas hermanos tras la replicación y también puede relajar el ADN superenrollado. Las topoisomerasas de tipo II bacterianas forman un complejo heterotetramérico compuesto por dos subunidades. La girasa forma un complejo A₂B₂ compuesto por GyrA y GyrB mientras que la topoisomerasa forma un complejo C₂E₂ compuesto por ParC y ParE. A diferencia de las topoisomerasas de tipo II eucariotas, son homodímeros. De manera ideal, un antibiótico basado en la inhibición de topoisomerasas de tipo II bacterianas sería selectivo para las enzimas bacterianas y relativamente inactivo contra las isomerasas de tipo II eucariotas. Las topoisomerasas de tipo II son enzimas altamente conservadas que permiten el diseño de inhibidores de amplio espectro. Además, las subunidades GyrB y ParE son funcionalmente similares, que tienen un dominio ATPasa en el dominio N-terminal y un dominio C-terminal que interacciona con la otra subunidad (GyrA y ParC respectivamente) y el ADN. La conservación entre los sitios activos de la girasa y la topoisomerasa IV sugiere que inhibidores de los sitios podrían seleccionar como diana simultáneamente ambas topoisomerasas de tipo II. Los inhibidores de selección como diana doble de este tipo son atractivos porque tienen el potencial de reducir el desarrollo de resistencia basada en la diana.

- Las topoisomerasas de tipo II son la diana de varios agentes antibacterianos. Los más destacados de estos agentes son las quinolonas. Los antibióticos de quinolona originales incluían ácido nalidíxico, cinoxacina y ácido oxolínico. La adición de flúor produjo una nueva clase de fármacos, la fluoroquinolonas, que tienen un espectro antimicrobiano más amplio y propiedades farmacocinéticas mejoradas. Las fluoroquinolonas incluyen norfloxacino, ciprofloxacino y las quinolonas de cuarta generación gatifloxacino y moxifloxacino. Las cumarinas y las ciclotialidinas con clases adicionales de antibióticos que inhiben a las topoisomerasas de tipo II, sin embargo no se usan ampliamente debido a su escasa permeabilidad en bacterias, toxicidad eucariota y baja solubilidad en agua. Los ejemplos de tales antibióticos incluyen novobiocina y cumermicina A1, ciclotialidina, cinodina y clerocidina. Sin embargo, la aparición continua de resistencia a antibióticos demanda que continúen desarrollándose clases novedosas de antibióticos y se requieren compuestos alternativos que inhiban a las topoisomerasas bacterianas.

Breve resumen del contexto de la invención

- 40 Esta invención se basa en el hallazgo de que una clase de tiazolopiridazinas, tiazolopiridinas y benzotiazoles sustituidos tienen actividad antibacteriana, tal como se evidencia mediante la inhibición del crecimiento bacteriano por miembros de esta clase. Los compuestos muestran actividad contra cepas de clases Gram positivas y/o Gram negativas, tales como estafilococos, enterococos, estreptococos, propionibacterias y moraxellas por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Los compuestos a los que se refiere la invención son por tanto útiles para el tratamiento de contaminación o infección bacteriana, por ejemplo en el tratamiento de, entre otros, infecciones por Gram positivas, neumonías adquiridas en la comunidad, acné vulgar, impétigo y dermatitis atópica infectada.
- 50 Aunque la invención no está limitada por ninguna hipótesis particular en cuanto al mecanismo de acción de los compuestos, actualmente se cree que una actividad de este tipo se debe, al menos en parte, a los compuestos que inhiben las topoisomerasas bacterianas de tipo II.

- Por tanto, la invención engloba el uso antibacteriano de la clase de compuestos de benzotiazol, tiazolopiridina y tiazolopiridazina sustituidos definidos en el presente documento y a miembros novedosos de esta clase de compuestos.

- Las solicitudes internacionales de patente WO 03/105846 y WO 2005/012292 se refieren a compuestos de bencimidazol y piridoimidazol que inhiben la actividad girasa bacteriana. Se sintetizaron, caracterizaron y sometieron a prueba muchos bencimidazoles y una única 1H-imidazo[4,5-b]piridina para determinar la actividad girasa y antibacteriana. Aunque se reivindicaron, no se sintetizó ninguna 3H-imidazo[4,5-c]piridina. Por tanto, no se proporcionó ninguna "prueba de principio" de que las 3H-imidazo[4,5-c]piridinas tuvieran las actividades antibacterianas e inhibidoras de girasa alegadas.

- 65 La solicitud de patente en tramitación junto con la presente WO 2007/148093 describe compuestos de benzotiazol y tiazolopiridina sustituidos que inhiben la actividad girasa bacteriana. Los benzotiazoles y tiazolopiridinas de esta

solicitud tienen un sustituyente en la posición 7 y se demuestra actividad antibacteriana para esos compuestos sustituidos en la posición 7.

5 La solicitud internacional de patente n.º WO 2001/057008 se refiere a benzotiazoles que se dice que son útiles para el tratamiento del cáncer y estados en los que la angiogénesis es un mecanismo que contribuye. Este documento no establece ni da a entender que los compuestos a los que se refiere tienen actividad antibacteriana, ni da a conocer los compuestos de benzotiazol, tiazolopiridina y tiazolopiridazina sustituidos reivindicados en el presente documento.

Descripción de la invención

10 Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido del mismo tal como se expone en la reivindicación 1.

En otros aspectos amplios, la invención incluye:

15 (i) el uso de un compuesto (I) tal como se definió anteriormente en la preparación de una composición antibacteriana;

20 (ii) un método de tratamiento o prevención de contaminación bacteriana de un sustrato no vivo que comprende aplicar al sitio de tal contaminación o contaminación potencial una cantidad de un compuesto (I) tal como se definió anteriormente, suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano;

(iii) un compuesto (I) tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento o la prevención de infección bacteriana.

25 Terminología

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C_a-C_b)" en el que a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene desde a hasta b átomos de carbono. Por tanto, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "radical alquileo (C_a-C_b) divalente" en el que a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene desde a hasta b átomos de carbono y dos valencias no satisfechas. El término incluye, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno (C_a-C_b)" en el que a y b son números enteros se refiere a un resto de alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene desde a hasta b átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace de estereoquímica o bien E o bien Z según sea aplicable. El término incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1 y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "radical alqueno (C_a-C_b) divalente" significa una cadena hidrocarbonada que tiene desde a hasta b átomos de carbono, al menos un doble enlace y dos valencias no satisfechas. El término incluye, por ejemplo, -CH=CH- (vinileno), -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CHCH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH=CH- y -CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquino C_a-C_b" en el que a y b son números enteros se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o cadena ramificada que tienen desde a hasta b átomos de carbono y que tienen además al menos un triple enlace. Este término incluiría por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1 y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "radical alquino (C_a-C_b) divalente" en el que a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente que tiene desde a hasta b átomos de carbono y al menos un triple enlace. El término incluye, por ejemplo, -C≡C-, -C≡C-CH₂- y -CH₂-C≡CH-.

Tal como se usa en el presente documento, el término "carbocíclico" se refiere a un radical mono, bi o tricíclico que tiene hasta 16 átomos en el anillo, siendo todos ellos carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico saturado monocíclico que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y biciclo[2.2.1]hept-1-ilo.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término no calificado "arilo" se refiere a un radical aromático carbocíclico, mono, bi o tricíclico, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que se unen directamente mediante un enlace covalente. Radicales ilustrativos de este tipo son fenilo, bifenilo y

naftilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término no calificado “heteroarilo” se refiere a un radical aromático mono, bi o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo de arilo monocíclico, que se unen directamente mediante un enlace covalente. Radicales ilustrativos de este tipo son tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término no calificado “heterociclilo” o “heterocíclico” incluye “heteroarilo” tal como se definió anteriormente, y en su significado no aromático se refiere a un radical no aromático mono, bi o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, y a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que se une covalente a otro de tales radicales o a un radical carbocíclico monocíclico. Radicales ilustrativos de este tipo son grupos azetidínico, pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

A menos que se especifique otra cosa en el contexto en que se produce, el término “sustituido” cuando se aplica a cualquier resto en el presente documento significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, pudiendo ser cada uno de ellos independientemente, por ejemplo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquínico (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), mercapto, mercaptoalquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), halo (incluyendo fluoro, bromo y cloro), alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) o alquiltio (C₁-C₃) completa o parcialmente fluorado tal como trifluorometilo, trifluorometoxilo y trifluorometiltio, nitro, nitrilo (-CN), oxo (=O), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), fenoxilo, heteroarilo monocíclico, heteroarilalquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos en el anillo, cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -CONHNH₂, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, -NHNH₂, -CONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A o -NR^ACONR^AR^B siendo R^A y R^B independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) o, en el caso en que R^A y R^B están unidos al mismo átomo de N, R^A y R^B tomados junto con ese nitrógeno pueden formar un anillo de amino cíclico tal como morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o 4-alquil (C₁-C₆)-piperazinilo tal como 4-metil-piperazinilo. Cuando el sustituyente es fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), fenoxilo o heteroarilo monocíclico, heteroarilalquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos en el anillo, el anillo de fenilo o heteroarilo del mismo puede estar sustituido en sí mismo por cualquiera de los sustituyentes anteriores excepto fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), fenoxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo. Un “sustituyente opcional” o “sustituyente” puede ser uno de los grupos especificados anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sal” incluye sales de adición de base, de adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos por ejemplo hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas por ejemplo N-metil-D-glucamina, colina, tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil-piperidina, dibencilamina y similares. Estos compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo con hidrácidos halogenados tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos por ejemplo con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico y similares. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la invención pueden prepararse en forma cristalina y pueden estar en forma de hidratos y solvatos. El término “solvato” se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua. Se entiende que la referencia en el presente documento a un compuesto de la invención incluye hidratos y solvatos del mismo.

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden existir en una o más formas estereoisoméricas, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotacionales, pueden existir como varios estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o como atropoisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos estos enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Características estructurales

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden tener, por ejemplo, las siguientes características, en cualquier combinación compatible:

Z₁ es -N= o -CH=, y Z₂ es -N= o -C(R₁)=, siendo R₁ hidrógeno, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxilo, mercapto, mercaptometilo, halo (incluyendo fluoro, bromo y cloro), alquilo (C₁-C₂), alcoxilo (C₁-C₂) o alquiltio (C₁-C₂) completa o parcialmente fluorado tal como trifluorometilo, trifluorometoxilo y trifluorometiltio, nitro o nitrilo (-CN)). Por tanto, un ejemplo de Z₂ es -CF=. En una clase de compuestos Z₁ y Z₂ son ambos -CH=. Sin embargo, actualmente se prefiere que Z₁ sea -CH= y Z₂ sea -CF=, de modo que los compuestos (I) son benzotiazoles sustituidos.

X puede ser, por ejemplo, -C(O)O- o -C(O)NH-. Dentro de esta subclase, m es 1 y Q hidrógeno, siendo Alk, por ejemplo -CH₂-, -(CH₂)₂- o -(CH₂)₃-. Actualmente, cuando m es 1 se prefiere que X sea -C(O)NH-, que Alk sea -(CH₂)₂- y que Q sea hidrógeno.

R₂ es un grupo Q¹-[Alk¹]_q-Q².

Alk¹ cuando está presente es un radical alquileo C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ ramificado o de cadena lineal, divalente, opcionalmente sustituido que puede contener o terminar en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR-). Los ejemplos de tales radicales incluyen -CH₂-, -CH(OH)-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH₂C≡C-, -CH₂NH-, -C(=O)NH-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂C(=O)NH-.

Q² es un radical heterocíclico o carbocíclico monocíclico divalente opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo o un radical heterocíclico o carbocíclico bicíclico divalente opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos en el anillo. Los ejemplos de tales radicales incluyen los que tienen anillos tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, azetidino, pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos.

Q¹ es hidrógeno, un sustituyente opcional o un radical heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos en el anillo. Los sustituyentes opcionales incluyen los particularizados anteriormente en la discusión del término "sustituyente opcional". Anillos heterocíclicos o carbocíclicos que tienen 3-7 átomos en el anillo incluyen los anillos monocíclicos enumerados en el párrafo anterior, así como anillos ciclopentilo y homopiperazinilo.

En el grupo R₂, Q² puede ser un radical heterocíclico que contiene nitrógeno divalente opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, tales como un radical piridonilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo o pirrolilo divalente opcionalmente sustituido, o Q² cuando está presente puede ser un radical heterocíclico o carbocíclico bicíclico que contiene nitrógeno divalente que tiene 9 ó 10 átomos en el anillo, tal como quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo o 5-azaindolilo. Los anillos de Q² preferidos actualmente incluyen anillos de piridina, pirimidina, pirazina, piran-2-ona, pirimidin-4-ona o piridin-2-ona opcionalmente sustituidos, tales como un anillo de piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de piran-2-ona-4-ilo opcionalmente sustituido o un anillo de piridin-2-ona-4-ilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en Q² preferidos actualmente incluyen CH₃-, CH₃O-, -CN y -NH₂.

En el grupo R₂, q es 0 ó 1. Cuando q es 1, Alk¹ está presente y puede ser, por ejemplo, un radical alquileo C₁-C₃ divalente opcionalmente sustituido que puede incluir opcionalmente un enlace -NH- o terminar opcionalmente en un enlace -NH- con Q². En un caso particular, Alk¹ es un radical alquileo C₂-C₃ divalente que termina en un enlace -NH- con Q², y que está oxo-sustituido en el átomo de C adyacente a ese enlace -NH-, por lo que Alk¹ tiene la fórmula -(CH₂)₀₋₂C(=O)NH-. En otros casos, Alk¹ tiene la fórmula -(CH₂)₁₋₂NHC(=O)-, estando (C=O) unido a Q².

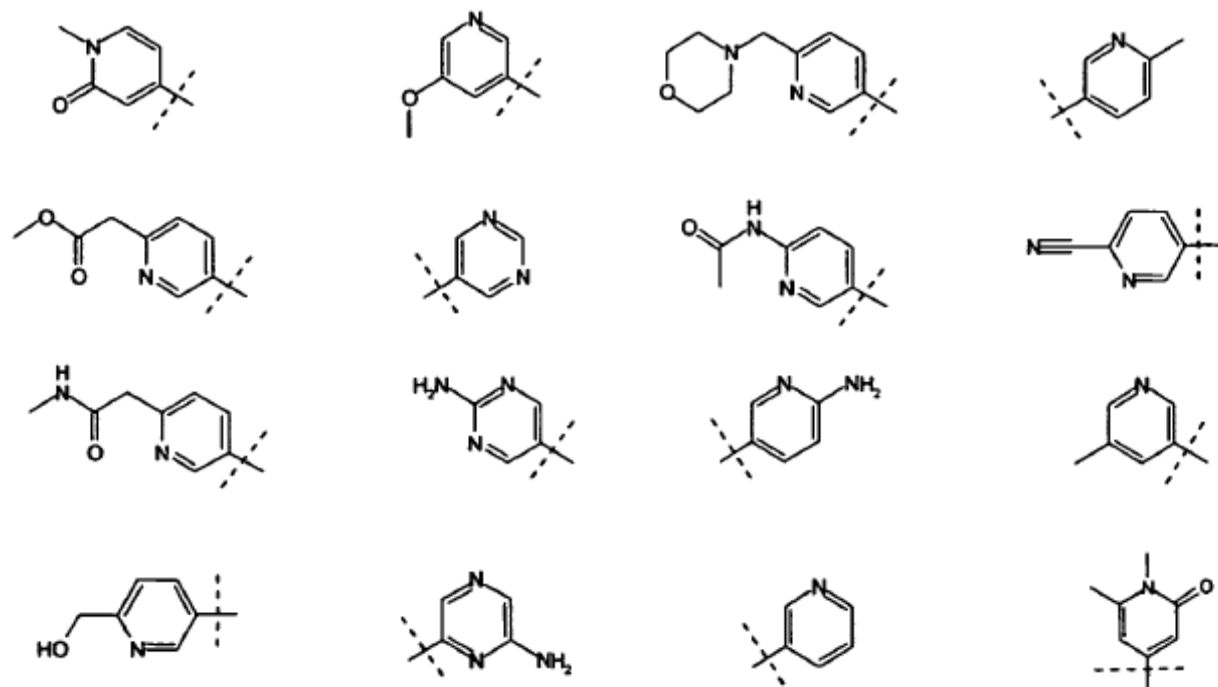
En el grupo R₂, Q¹ puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o un sustituyente opcional tal como se particularizó anteriormente. En algunas realizaciones, Q¹ es un grupo de fórmula -NR^AR^B, en la que R^A y R^B son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), o R^A y R^B tomados junto con ese nitrógeno forman un anillo de amino cíclico, por ejemplo, un anillo de piperidina, morfolina, tiomorfolina, azetidina, pirrolidina o piperazina, estando este último opcionalmente N-sustituido, por ejemplo por alquilo C₁-C₃ o hidroxialquilo C₁-C₃ o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃.

En el grupo R₂, Q² puede ser, por ejemplo, un heterociclo opcionalmente sustituido tal como un radical piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo. En algunas realizaciones q puede ser 0 y Q¹ puede ser, por ejemplo, un heterociclo opcionalmente sustituido tal como oxadiazolilo, tetrazolilo, piperidinilo o pirrolidinilo. En los últimos dos casos, un sustituyente opcional actualmente preferido en Q¹ es -COOH.

En el grupo R₂, Q² puede ser un heterociclo opcionalmente sustituido tal como pirimidin-4-ona o piridin-2-ona, q puede ser 1 y Q¹ puede ser un radical heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos en el anillo, tal como un grupo piridinilo opcionalmente sustituido. En este subconjunto de compuestos de la invención, Alk¹ puede ser, por ejemplo -CH₂-.

Los ejemplos en el presente documento proporcionan ejemplos específicos de radicales Q¹ y Q² que pueden estar presentes en R₂.

5 Los ejemplos de grupos R₂ incluyen los siguientes:



15 Los compuestos específicos de la invención incluyen los de los ejemplos en el presente documento y sus sales y N-óxidos.

Utilidades y composiciones

20 Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos a los que se refiere la invención son activos desde el punto de vista antimicrobiano y por tanto pueden usarse como desinfectantes antibacterianos tópicos o en el tratamiento de infección microbiana en seres humanos y animales no humanos, por ejemplo, en otros mamíferos, aves y peces. Puesto que la diana de la topoisomerasa de tipo II de los compuestos de la invención es una enzima bacteriana universal, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de una variedad de especies bacterianas, de las

25 clases Gram positiva y/o Gram negativa, tales como estafilococos, enterococos, estreptococos, propionibacterias, bacterias hemófilas y moraxellas por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Los compuestos a los que se refiere la invención son por tanto útiles para el tratamiento de contaminación o infección bacteriana, por ejemplo en el tratamiento de, entre otros,

30 infecciones por Gram positivas, neumonías adquiridas en la comunidad, acné vulgar, impétigo y dermatitis atópica infectada.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el

35 sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que recibe terapia. La frecuencia de dosificación y los niveles de dosis óptimos se determinarán mediante ensayo clínico según se requiere en la técnica.

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden prepararse para su administración mediante cualquier vía compatible con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones que pueden administrarse por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, preparaciones líquidas o en gel, tales como suspensiones o disoluciones orales, tópicas o parenterales estériles. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante de preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los

45

comprimidos pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes colorantes o saborizantes convencionales.

Para la aplicación tópica a la piel, el fármaco puede constituirse en una crema, loción o pomada. Las formulaciones en crema o pomada que pueden usarse para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo tal como se describe en libros de texto convencionales de productos farmacéuticos tales como la Farmacopea Británica.

Para la aplicación tópica al ojo, el fármaco puede constituirse en una disolución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También pueden incluirse aditivos, por ejemplo tampones tales como metabisulfito de sodio o edetato de disodio; conservantes incluyendo agentes bactericidas y fungicidas tales como nitrato o acetato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes tales como hipromelosa.

El principio activo puede inhalarse usando un dispositivo adecuado tal como un inhalador de polvo seco, un nebulizador, un inhalador de dosis medida o un sistema de pulverización de líquidos.

El principio activo también puede administrarse por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y de la concentración usada, el fármaco puede o bien suspenderse o bien disolverse en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservante y agentes tamponantes.

Síntesis y compuestos de ejemplo

Existen múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I) a los que se refiere la presente invención, pero todas se basan en química conocida, conocida para el experto en química orgánica sintética. Por tanto, los compuestos según la fórmula (I) pueden sintetizarse según procedimientos descritos en la bibliografía convencional y se conocen bien por el experto en la técnica. Las fuentes bibliográficas típicas son "Advanced organic chemistry", 4ª edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª edición (Pergamon), A.R. Katritzky, artículos revisados tales como los encontrados en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes bibliográficas principales identificadas mediante búsquedas bibliográficas convencionales en línea o a partir de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein".

Ejemplos de enfoques y esquemas sintéticos para la preparación de compuestos (I) se facilitan en los ejemplos en el presente documento.

La invención se ilustrará ahora haciendo referencia a los ejemplos siguientes

Abreviaturas

DMSO	- dimetilsulfóxido
HPLC	- cromatografía de líquidos de alta resolución
MS	- espectrometría de masas
RMN	- resonancia magnética nuclear
Rt	- tiempo de retención
THF	- tetrahidrofurano
CCF	- cromatografía en capa fina
HOBT	- N-hidroxibenzotriazol
Boc	- t-butoxicarbonilo
EDC.HCl	- clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Pd2(dba)3	- tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
DIPEA	- N,N-diisopropiletilamina

PdCl₂(dppf) - diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II)

NMP - N-metilpirrolidinona

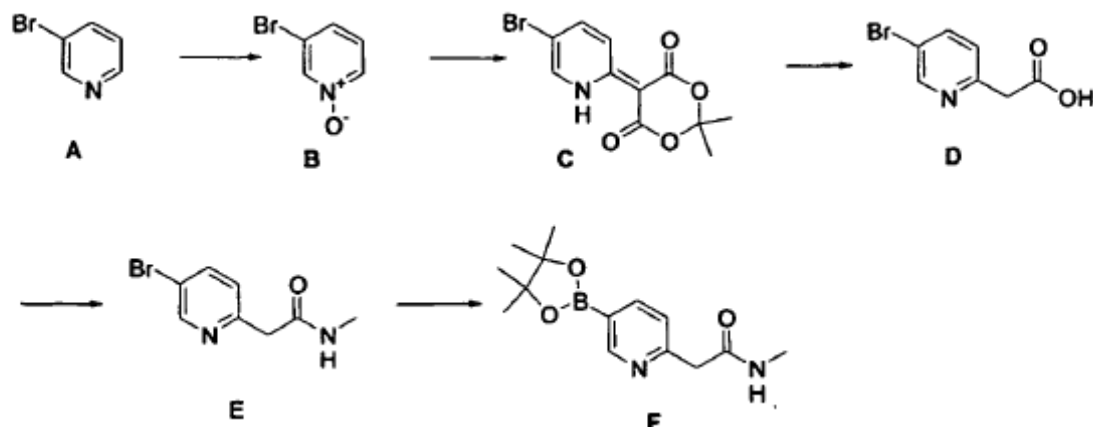
DMF - N,N-dimetilformamida

TBAB - bromuro de tetra-n-butilamonio

EtOAc - acetato de etilo

DCM - diclorometano

Esquema 1



5 Síntesis hasta el producto intermedio D: [ácido (5-bromo-piridin-2-il)-acético]

Según la referencia: Tetrahedron, 53, 24,1997, 8257-8268.

10 Síntesis del producto intermedio E: [2-(5-bromo-piridin-2-il)-N-metil-acetamida]

A una suspensión de ácido (5-bromo-piridin-2-il)-acético (0,87 g, 4,0 mmol) en THF (12 ml) se le añadió HOBT (0,74 g, 4,8 mmol) y EDC.HCl (0,85 g, 4,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 15-20 min. a temperatura ambiente seguido por la adición gota a gota de metilamina (2,0 M en THF, 4,05 ml, 8,0 mmol). Entonces continuó agitándose la mezcla resultante durante 6-7 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se purificó el residuo en bruto sobre sílice (60-120 M) usando diclorometano:metanol (97,5:2,5) obteniendo el compuesto sólido de color amarillo claro (0,25 g, 27%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,58 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 3,57 (s, 2H), 7,33 (d, J= 1H), 7,96 (d, J= 2,4 Hz y 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H) y 8,58 (d, J= 2,4 Hz, 1H). EM: 229,11 (M+H⁺).

20 Síntesis del producto intermedio F: N-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

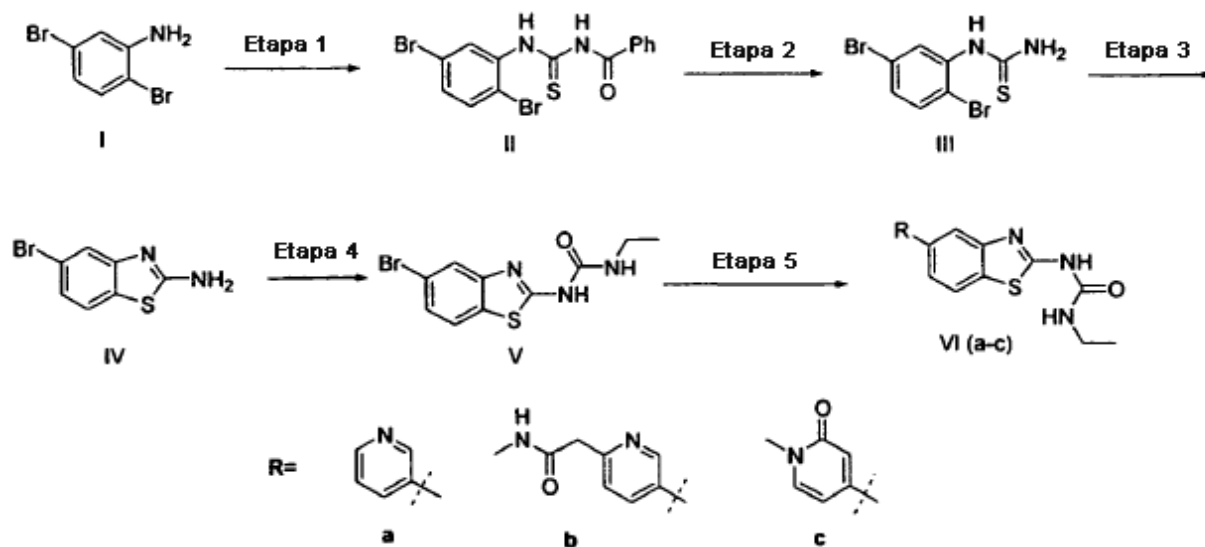
Se desgasificó una disolución de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-N-metil-acetamida] (0,5 g, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano mediante burbujeo de nitrógeno durante 15-20 min. seguido por la adición secuencial de Pd₂(dba)₃ (0,01 g, 0,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,06 g, 0,24 mmol), triciclohexilfosfina (0,007 g 0,03 mmol) y acetato de potasio (0,03 g, 0,033 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante otros 15-20 min. y luego se calentó hasta 80°C durante la noche. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de Celite. Se secó el filtrado sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se lavó con hexano. Se usó el compuesto oleoso en bruto (60 mg) adicionalmente sin purificación. EM: 277,26 (M+H⁺).

30 Esquema 2:



Preparación del producto intermedio H: (4-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona)

A una disolución de 4-bromo-2-hidroxipiridina (0,10 g, 0,57 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió, en porciones, NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,02 g, 0,86 mmol). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 5 min. seguido por la adición de yoduro de metilo (0,11 ml, 1,72 mmol). Entonces se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se eliminó por destilación el THF, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado (0,10 g, 92%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,43 (s, 3H), 6,45 (dd, $J=2,40$ y $7,20$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=2,40$ Hz, 1H) y 7,68 (d, $J=7,20$ Hz, 1H). EM: 188,05 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 3:15 Preparación de 1-benzoil-3-(2,5-dibromo-fenil)-tiourea (etapa 1): (II)

A una disolución de 2,5-dibromo-fenilamina I (2,44 g, 9,72 mmol) en acetona (60 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (1,74 g, 26,0 ml, 10,6 mmol) a temperatura ambiente. Tras 15 min., precipitó un sólido. Continuó agitándose la mezcla de reacción durante 30 min. a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se eliminó por destilación la acetona y se filtró el sólido en bruto con hexano (100 ml) y se lavó de nuevo con hexano (100 ml) obteniendo el compuesto deseado como un sólido de color amarillo claro (3,9 g, 97%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,47 (dd, $J=6,4$, $6,0$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,17 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 11,91 (s a, 1H) y 12,63 (s a, 1H).

25 Preparación de 2,5-dibromo-fenil-tiourea (etapa 2): (III)

A una disolución de 1-benzoil-3-(2,5-dibromo-fenil)-tiourea II (3,90 g, 11,8 mmol) en THF (80 ml) se le añadió disolución de NaOH (1,13 g en 20 ml de H_2O) a temperatura ambiente. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta $60-65^\circ\text{C}$ durante la noche. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se eliminó por destilación el THF seguido por la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida. Se lavó el residuo en bruto con mezcla de hexano y dietil éter (95:5) y se secó a alto vacío obteniendo el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (2,5 g, 86%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,35 (dd, $J=8,80$ y $2,80$ Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,60 (d, $J=8,40$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=2,40$ Hz, 1H), 8,0 (s a, 1H) y 9,33 (s a, 1H). EM: 308,98 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación de 5-(bromo-benzotiazol-2-il)-amina (etapa 3): (IV)

A una disolución de 2,5-dibromo-fenil-tiourea III (2,0 g, 6,5 mmol) en N-metilpirrolidona (10 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,24 g, 9,70 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta 160°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se permitió que la mezcla de reacción llegara hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M) usando hexano y acetato de etilo (80:20) obteniendo el producto deseado como un sólido de color blanco (0,23 g, 16%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,15 (dd, $J=2,0$ y $8,40$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,40$ Hz,

1H) y 7,68 (s a, 2H). EM: 229,01 (M+H⁺).

Preparación de 1-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (etapa 4): (V)

5 A una suspensión de 5-bromo-benzotiazol-2-ilamina IV (0,23 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió isocianato de etilo (0,36 g, 0,38 ml, 5,02 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 78-80°C durante la noche. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el 1,4-dioxano y se coevaporó con hexano. Se trató el sólido resultante con agua a 60-70°C durante 3-5 h. Se separó por filtración el sólido resultante y se lavó de nuevo con agua caliente, se secó a alto vacío obteniendo el producto deseado como un sólido de color blanquecino (0,15 g, 50%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (m, 2H), 6,70 (s a, 1H), 7,36 (dd, J= 1,60 y 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,40 Hz, 1H) y 10,85 (s a, 1H). EM: 300,07 (M+H⁺).

Preparación de 1-etil-3-(5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea : (VI-a) Ejemplo 1

15 A una disolución de 1-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,20 g, 0,67 mmol) en N,N-dimetilformamida:H₂O (4:1, 5,0 ml) se le añadió ácido piridin-3-borónico (0,16 g, 1,30 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,28 g, 1,30 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción mediante burbujeo de nitrógeno durante 15-20 min. seguido por la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 g, 0,07 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante otros 15-20 min. y luego se calentó hasta 90°C durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se enfrió la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. Se lavó el residuo con éter obteniendo el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (0,13 g, 65%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,74 (s a, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,56 (dd, J= 2,0 y 8,40 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J= 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,94 (d, J= 2,0 Hz, 1H) y 10,78 (s a, 1H). EM: 299,23 (M+H). Pureza mediante HPLC (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 1,7 μm, 253,0 nm): 98,15% (Rt = 4,93 min.).

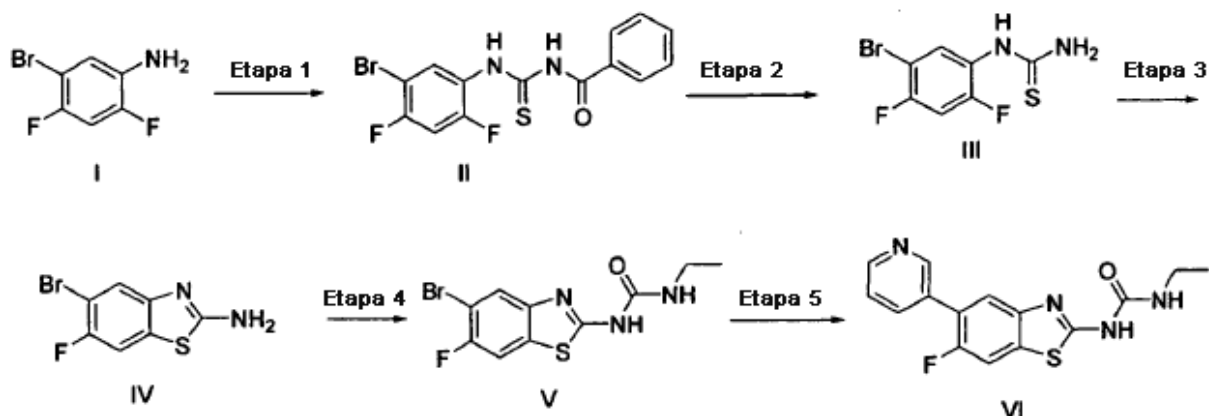
Preparación de 2-[5-[2-(3-etil-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il]-N-metil-acetamida: (VI-b) Ejemplo 2

30 A una disolución de 1-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,03 g, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida:H₂O (3:0,5, 3,5 ml) se le añadió N-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-acetamida F (0,09 g, 0,30 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,03 g, 0,12 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción mediante burbujeo de nitrógeno durante 15-20 min. seguido por la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,007 g, 0,01 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante otros 15-20 min. y luego se calentó hasta 110°C durante 6 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se enfrió la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a alto vacío. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (230-400 M) usando diclorometano:metanol [88:12] obteniendo el compuesto deseado (0,007 g, 20%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,60 (d, J=4,8 Hz, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,09 (s a, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,42 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,82 (d, J= 2,4 Hz, 1H) y 10,75 (s a, 1H). EM: 370,25 (M+H⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 1,7 μm, 254,0 nm): 85,81% (Rt = 4,47 min.).

Preparación de 1-etil-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-benzotiazol-2-il]-urea: (VI-c) Ejemplo 3

45 A una disolución de 1-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,13 g, 0,43 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió bis(neopentilglicolato)diboro (0,20 g, 0,86 mmol) y acetato de potasio (0,13 g, 1,30 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción mediante burbujeo de nitrógeno durante 15-20 min. seguido por la adición de PdCl₂(dppf) (0,035 g, 0,043 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante 15-20 min. Se calentó la disolución resultante hasta 80°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción seguido por la adición secuencial de 4-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona H (0,13 g, 0,65 mmol), disolución de Cs₂CO₃ en agua (0,22 g en 0,2 ml de H₂O, 0,65 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 g, 0,043 mmol). Se desgasificó la mezcla resultante durante 15 min. y se calentó hasta 100°C durante 18 h adicionales. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a alto vacío. Se purificó el residuo en bruto (0,10 g) mediante HPLC Prep. obteniendo el producto deseado (0,01 g, 7%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 6,65 (dd, J= 7,20 Hz y 2,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,79 (s a, 1H), 7,54 (dd, J= 8,0 Hz y 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 10,37 (s a, 1H). EM: 329,29 (M+H⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 1,7 μm, 264,0 nm): 91,08% (Rt = 4,45 min.).

Esquema 4:



1-Benzoil-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea (etapa 1): II

5 A una disolución de 5-bromo-2,4-difluoroanilina (1,0 g, 4,81 mmol) en acetona (25,0 ml) se le añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (0,71 ml, 5,29 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción resultante se agitara a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el disolvente y se lavó el residuo con hexano y éter consiguiendo el compuesto del título (1,70 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,02-7,06 (m, 1H), 7,56 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 7,68 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 7,60 Hz, 2H), 8,67 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 9,15 (s a, 1H) y 12,65 (s a, 1H).

(5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea (etapa 2): III

15 A una disolución de 1-benzoil-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea (1,70 g, 4,60 mmol) en THF (35,0 ml) se le añadió una disolución de NaOH (0,97 g, 24,25 mmol) en agua (13,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el THF, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron obteniendo el compuesto deseado (1,0 g, 83%). EM: 267,03 (M+H)⁺.

5-Bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-ilamina (etapa 3): IV

20 A una disolución de (5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea (0,75 g, 2,80 mmol) en NMP (5,0 ml) se le añadió NaH (0,17 g, 4,21 mmol, dispersión al 60% en aceite) en porciones. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 130°C durante 2 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se evaporaron las fases orgánicas combinadas consiguiendo el residuo en bruto que se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc al 12%-hexano) obteniendo el compuesto deseado (0,36 g, 52%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 7,66 (s a, 2H) y 7,79 (d, 8,80 Hz, 1H).

1-(5-Bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (etapa 4): V

30 A una disolución de 5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-ilamina (0,36 g, 1,45 mmol) en 1,4-dioxano (25,0 ml) se le añadió isocianato de etilo (0,69 ml, 8,74 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo así obtenido con agua a 60°C durante 5 h. Entonces se filtró la disolución y se lavó con éter consiguiendo el compuesto del título (0,30 g, 69%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 3,17 (m, 2H), 6,69 (s a, 1H), 7,92 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 8,0 (d, J= 8,40 Hz, 1H) y 10,86 (s a, 1H).

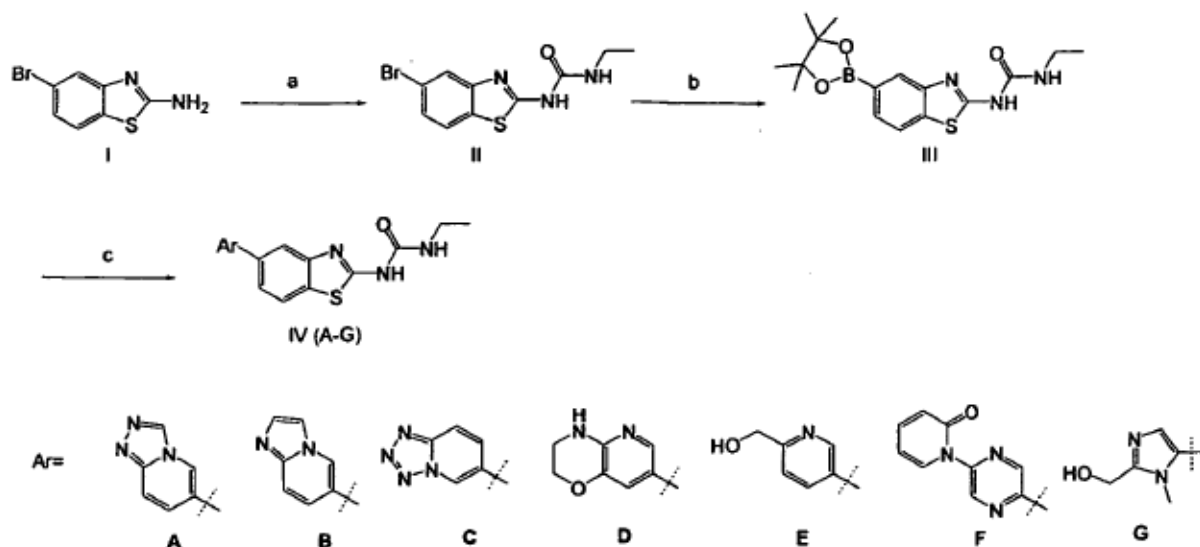
1-Etil-3-(6-fluoro-5-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il)-urea(etapa 5): Ejemplo 4

40 A una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,30 g, 0,94 mmol) en DMF: H₂O (10:1, 11 ml) se le añadió ácido piridin-3-borónico (0,23 g, 1,88 mmol) y K₃PO₄ (0,24 g, 1,13 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en complejo con CH₂Cl₂ (0,13 g, 0,16 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y se calentó a 120°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación la DMF; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M) usando EtOAc-hexano (55:45) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color beis (0,21 g, 70%). P.F. 199,10°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,71 (s a, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,78 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,01 (dd, J= 1,60 y 8,0 Hz, respectivamente, 1H), 8,61 (dd, J= 1,20 y 4,80 Hz, respectivamente, 1H), 8,79 (s, 1H) y 10,81 (s a, 1H). EM: 317,21

(M+H)⁺ Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 255 nm): 98,15 (Rt = 13,49 min.).

Esquema 5: (a) Isocianato de etilo, 1,4-dioxano; (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (c) haluro correspondiente, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), DMF-H₂O

5



Preparación de 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (II)

- 10 A una disolución de 2-amino-5-bromobenzotiazol (0,23 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se le añadió isocianato de etilo (3,96 ml, 5,0 mmol) y se calentó la disolución resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el 1,4-dioxano seguido por codestilación con n-hexano (2 veces). Entonces se agitó el residuo con agua a 90°C durante 2 h seguido por filtración obteniendo el producto deseado que se lavó adicionalmente con agua caliente y luego se secó. Se lavó finalmente el residuo con éter obteniendo el producto deseado (0,18 g, 60%).

15

Preparación de 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III)

- 20 Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea II (0,20 g, 0,69 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,19 g, 0,80 mmol) y KOAc (0,082 g, 1,03 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadieron triciclohexilfosfina (0,023 g, 0,08 mmol) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (0,03 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80-85°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 348,10 (M+H)⁺.

25

Preparación de 1-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (IV-A): Ejemplo 5

- 30 Se desgasificó una disolución de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,080 g, 0,40 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III (0,21 g, 0,60 mmol) y K₃PO₄ (0,13 g, 0,60 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 3,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,003 g, 2%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,72 (s a, 1H), 7,55 (dd, J= 1,60 y 8,40 Hz, 1H), 7,80-7,96 (m, 3H), 8,02 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,25 (s, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 339,24 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 255 nm): 99,03% (Rt = 4,63 min.).

40

Preparación de 1-etil-3-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-B): Ejemplo 6

Se desgasificó una disolución de 6-bromoimidazo[1,2-A]piridina (0,062 g, 0,32 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III (0,10 g, 0,29 mmol) y K_3PO_4 (0,07 g, 0,34 mmol) en DMF-H₂O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,01 g, 0,014 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,014 g, 14%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,78 (s a, 1H), 7,54-7,65 (m, 4H), 7,93-7,99 (m, 3H), 8,99 (s, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 338,24 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 257 nm): 94,35% (Rt = 4,78 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(tetrazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-C): Ejemplo 7

Se desgasificó una disolución de 6-bromotetrazolo[1,5-A]piridina (0,05 g, 0,24 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III (0,08 g, 0,22 mmol) y K_3PO_4 (0,054 g, 0,25 mmol) en DMF-H₂O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,007 g, 0,009 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,003 g, 4%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,75 (s a, 1H), 7,72 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 9,75 (s, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 338,03 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 254 nm): 98,57% (Rt = 4,95 min.).

Preparación de 1-(5-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (IV-D): Ejemplo 8

Se desgasificó una disolución de 6-bromotetrazolo[1,5-A]piridin-7-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-B][1,4]oxazina (0,10 g, 0,46 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III (0,16 g, 0,46 mmol) y K_3PO_4 (0,20 g, 0,93 mmol) en DMF-H₂O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,033 g, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,012 g, 7%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,43 (s a, 2H), 4,03 (m, 2H), 6,78 (s a, 1H), 6,85 (s a, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 1,20 Hz, 1H) y 10,71 (s a, 1H). EM: 356,19 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 235 nm): 87,51% (Rt = 4,99 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-E): Ejemplo 9

Se desgasificó una disolución de 5-bromo-2-hidroximetilpiridina (0,054 g, 0,29 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III (0,10 g, 0,29 mmol) y K_3PO_4 (0,09 g, 0,43 mmol) en DMF-H₂O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,02 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,007 g, 5%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 4,62 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,46 (t, J= 5,60 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), 7,56 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, J= 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H) y 10,76 (s a, 1H). EM: 329,25 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 254 nm): 97,81% (Rt = 4,52 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-F): Ejemplo 10

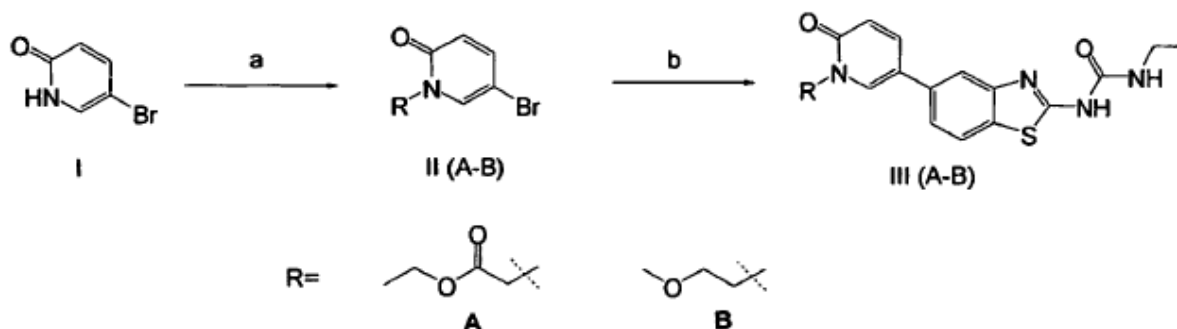
Se desgasificó una disolución de 2-bromo-5-(1H-piridin-2-ona)pirazina (0,03 g, 0,12 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III (0,082 g, 0,24 mmol) y K_3PO_4 (0,04 g, 0,18 mmol) en DMF-H₂O (9,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,009 g, 0,012 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros

15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,012 g, 26%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,46 (t, J= 7,20 Hz, 1H), 6,59 (d, J=9,20 Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,06 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,38 (s, 1H) y 10,87 (s a, 1H). EM: 393,20 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 261 nm): 95,76% (Rt = 4,94 min.).

10 Preparación de 1-etil-3-(5-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-G): Ejemplo 11

Se desgasificó una disolución de 5-bromo-2-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol (0,06 g, 0,32 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III (0,21 g, 0,64 mmol) y K₃PO₄ (0,10 g, 0,48 mmol) en DMF-H₂O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,023 g, 0,032 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,007 g, 7%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,56 (d, J= 4,40 Hz, 2H), 5,36 (m, 1H), 6,77 (s a, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,96 (d, J= 8,0 Hz, 1H) y 10,74 (s a, 1H). EM: 332,11 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 256 nm): 94,64% (Rt = 4,25 min.).

25 **Esquema 6: (a) NaH, bromoacetato de etilo, DMF (para II-A) y K₂CO₃, 2-bromo-etil-metil éter, acetona (para II-B); (b) 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.**



30 Preparación de 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (II-A)

A una disolución helada de 5-bromo-2(1H)-piridona (1,0 g, 5,75 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,25 g, 10,30 mmol) en porciones y se calentó la disolución resultante hasta 80°C durante 90 min. Entonces se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta 0°C seguido por la adición de bromoacetato de etilo (1,92 g, 11,50 mmol). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación la DMF, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc al 20%-hexano) obteniendo el producto deseado (0,90 g, 60%). EM: 260,10 (M+H)⁺.

40 Preparación de 5-bromo-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (II-B)

A una disolución de 5-bromo-2(1H)-piridona (0,10 g, 0,57 mmol) en acetona (5,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,18 g, 2,60 mmol) seguido por la adición de 2-bromo-etil-metil éter (0,24 g, 1,70 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación la acetona, se añadió agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (60-120 M, MeOH al 1%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,10 g, 75%). EM: 232,01 (M+H)⁺.

50 Preparación de 2-(5-(2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (III-A): Ejemplo 12

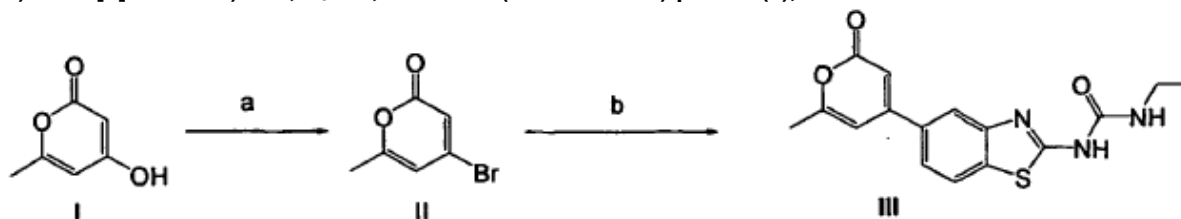
Se desgasificó una disolución de 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,20 g, 0,58 mmol), 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo II-A (0,30 g, 1,16 mmol) y K₃PO₄ (0,23 g, 1,08 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-

paladio(II) (0,02 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 45 min. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 4%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,02 g, 9%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,22 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,17 (q, J= 7,20 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,54 (d, J= 9,20 Hz, 1H), 6,73 (s a, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J= 2,80 y 9,60 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H) y 10,77 (s a, 1H). EM: 401,23. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 261 nm): 89,81% (Rt = 4,89 min.).

Preparación de 1-(5-(1-(2-etoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (III-B): Ejemplo 13

Se desgasificó una disolución de 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,30 g, 0,86 mmol), 5-bromo-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona II-B (0,16 g, 0,65 mmol) y K₃PO₄ (0,21 g, 0,97 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,04 g, 0,065 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,064 g, 19%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,62 (t, J= 5,20 Hz, 2H), 4,15 (t, J= 5,60 Hz, 2H), 6,50 (d, J= 9,60 Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,07 (d, J= 2,40 Hz, 1H) y 10,72 (s a, 1H). EM: 371,10 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 262 nm): 81,75% (Rt = 4,61 min.).

Esquema 7: (a) P₂O₅, TBAB, tolueno, 100°C, 2 h; (b) 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.



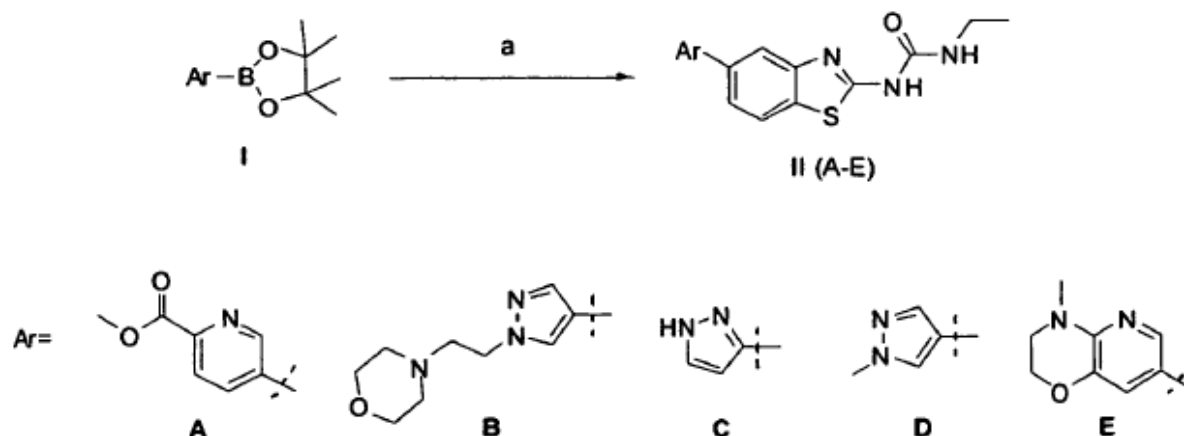
Preparación de 4-bromo-6-metil-2H-piran-2-ona (II)

A una disolución de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (0,20 g, 1,60 mmol) en tolueno (5,0 ml) se le añadió P₂O₅ (0,56 g, 4,0 mmol) y TBAB (0,62 g, 1,90 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el filtrado con disolución de NaHCO₃ al 5% y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró obteniendo el producto deseado (0,18 g, 60%). EM: 189,10 (M+H)⁺.

Preparación de 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-2H-piran-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III): Ejemplo 14

Se desgasificó una disolución de 4-bromo-6-metil-2H-piran-2-ona II (0,18 g, 0,95 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,50 g, 1,43 mmol) y K₃PO₄ (0,30 g, 1,43 mmol) en DMF-H₂O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,07 g, 0,095 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 1,20%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,15 g, 50%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,72 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,64 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,0-8,03 (m, 2H) y 10,81 (s a, 1H). EM: 330,18 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 238 nm): 97,55% (Rt = 5,13 min.).

Esquema 8: (a) 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.



Preparación de 5-(2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-il)picolinato de metilo (II-A): Ejemplo 15

- 5 Se desgasificó una disolución de ácido 2-metoxicarbonil-5-piridinborónico, éster pinacólico (0,20 g, 0,75 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,15 g, 0,50 mmol) y K_3PO_4 (0,21 g, 1,0 mmol) en DMF- H_2O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,03 g, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc al 100%) obteniendo el producto deseado (0,01 g, 6%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,75 (s a, 1H), 7,66 (d, J= 9,60 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,14 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 9,11 (s, 1H) y 10,78 (s a, 1H). EM: 357,15 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 266 nm): 92,29% (Rt = 4,99 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (II-B): Ejemplo 16

- 20 Se desgasificó una disolución de ácido 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacólico (0,08 g, 0,25 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,05 g, 0,16 mmol) y K_3PO_4 (0,053 g, 0,25 mmol) en DMF- H_2O (3,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,012 g, 0,016 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,015 g, 23%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1-10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,42 (s a, 4H), 2,74 (t, J= 6,80 Hz, 2H), 3,20 (quintete, J= 6,80 Hz, 2H), 3,55 (m, 4H), 4,23 (t, J= 6,40 Hz, 2H), 6,72 (s a, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H) y 10,66 (s a, 1H). EM: 401,22 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 254 nm): 98,63% (Rt = 4,68 min.).

Preparación de 1-(5-(1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (II-C): Ejemplo 17

- 35 Se desgasificó una disolución de ácido 1H-pirazol-3-borónico, éster pinacólico (0,072 g, 0,37 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,075 g, 0,25 mmol) y K_3PO_4 (0,11 g, 0,50 mmol) en DMF- H_2O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,017 g, 0,025 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc al 80%-hexano) obteniendo el producto deseado (0,001 g, 14%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 7,48 (m; 1H), 7,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,87 (d, J= 7,20 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 288,10 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 252 nm): 93,64% (Rt = 4,66 min.).

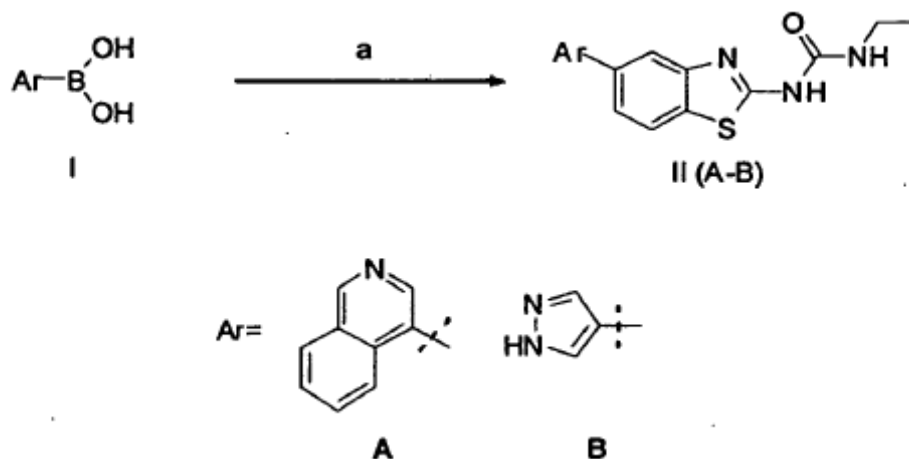
Preparación de 1-etil-3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (II-D): Ejemplo 18

Se desgasificó una disolución de ácido 1-metilpirazol-4-borónico, éster pinacólico (0,10 g, 0,38 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,075 g, 0,25 mmol) y K_3PO_4 (0,16 g, 0,75 mmol) en DMF- H_2O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,018 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,015 g, 20%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,71 (s a, 1H), 7,42 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H) y 10,66 (s a, 1H). EM: 302,17. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 253 nm): 96,66% (Rt = 4,76 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (II-E): Ejemplo 19

Se desgasificó una disolución de ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-B][1,4]oxazina-7-borónico, éster pinacólico (0,096 g, 0,34 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,07 g, 0,23 mmol) y K_3PO_4 (0,097 g, 0,46 mmol) en DMF- H_2O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,016 g, 0,023 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,05 g, 59%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,46 (t, J= 4,40 Hz, 2H), 4,25 (t, J= 4,0 Hz, 2H), 6,74 (s a, 1H), 7,29 (d, J=1,60 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,88 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 1,60 Hz, 1H) y 10,68 (s a, 1H). EM: 370,21. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 236 nm): 95,95% (Rt = 5,22 min.).

Esquema 9: (a) 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O .

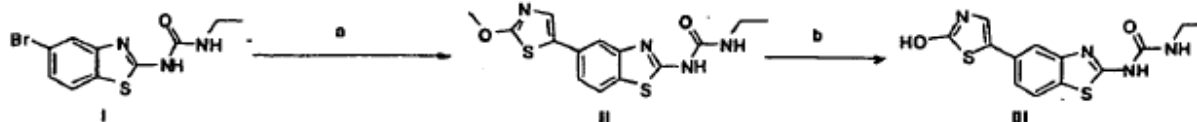


Preparación de 1-etil-3-(5-(isoquinolin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (II-A): Ejemplo 20

Se desgasificó una disolución de ácido 4-isoquinolinborónico (0,052 g, 0,30 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,075 g, 0,25 mmol) y K_3PO_4 (0,08 g, 0,37 mmol) en DMF- H_2O (3,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,01 g, 0,015 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 95°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,04 g, 46%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (quintete, J= 6,80 Hz, 2H), 6,75 (s a, 1H), 7,37 (d, J= 9,20 Hz, 1H), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,89 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,36 (s, 1H) y 10,80 (s a, 1H). EM: 349,14. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 218 nm): 98,45% (Rt = 5,50 min.).

Preparación de 1-(5-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (II-B): Ejemplo 21

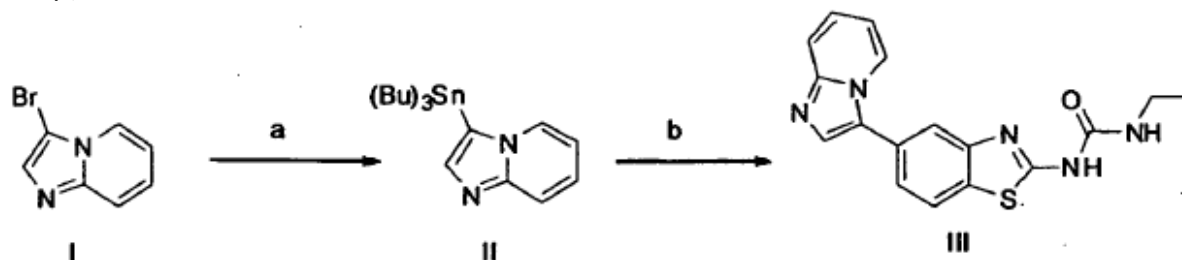
Se desgasificó una disolución de ácido 1H-pirazol-4-borónico (0,037 g, 0,33 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,05 g, 0,17 mmol) y K_3PO_4 (0,11 g, 0,49 mmol) en DMF- H_2O (6,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,011 g, 0,016 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con DCM (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,01 g, 21%). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (quintete, J= 6,80 Hz, 2H), 6,76 (s a, 1H), 7,48 (dd, J= 1,60 y 8,40 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,11 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H) y 10,67 (s a, 1H). EM: 288,20. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 251 nm): 96,91% (Rt = 4,52 min.).

Esquema 10: (a) 2-Metoxi-5-(tributilestannil)tiazol, Pd(PPh₃)₄, DMF; (b) BBr₃-DCM.Preparación de 1-etil-3-(5-(2-metoxitiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (II): Ejemplo 22

A una disolución de 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,05 g, 0,17 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió 2-metoxi-5-(tributilestannil)tiazol (0,14 g, 0,33 mmol) y se desgasificó la disolución resultante mediante nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,02 g, 0,017 mmol) a la disolución que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 5 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 1,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,035 g, 63%). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,08 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,72 (s a, 1H), 7,39 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H) y 10,76 (s a, 1H). EM: 335,09 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 268 nm): 97,44% (Rt = 5,81 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(2-hidroxitiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III): Ejemplo 23

A una disolución de 1-etil-3-(5-(2-metoxitiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea II (0,025 g, 0,075 mmol) en DCM a -78°C se le añadió tribromuro de boro (71,0 μ l, 0,75 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción resultante llegara hasta temperatura ambiente a lo largo del periodo de 1-2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta -30°C seguido por extinción con agua helada y extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 2,10%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,07 g, 29%). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,72 (s a, 1H), 7,30 (dd, J= 1,60 y 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 10,74 (s a, 1H) y 11,44 (s a, 1H). EM: 321,12 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 237 nm): 97,26% (Rt = 4,68 min.).

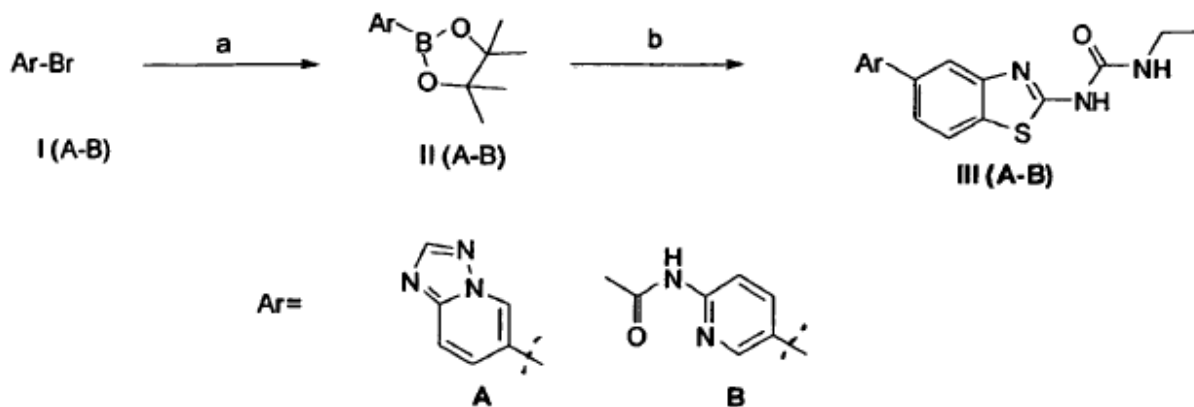
Esquema 11: (a) n-BuLi, cloruro de tributilestaño, THF; (b) 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea, Pd(PPh₃)₄, DMF.Preparación de 3-(tributilestannil)imidazo[1,2-a]piridina (II)

Se enfrió una disolución de 3-bromoimidazo[1,2-A]piridina (0,10 g, 0,51 mmol) en THF, (7,0 ml) bajo atmósfera de nitrógeno hasta -78°C seguido por la adición gota a gota de n-BuLi (1,30 M en hexano, 0,46 ml, 0,66 mmol). Se agitó la disolución resultante a la misma temperatura durante 45 min. seguido por la adición de cloruro de tributilestaño (0,14 ml, 0,53 mmol). Entonces se permitió que la mezcla de reacción llegara hasta temperatura ambiente (45 min.). Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta -78°C y se extinguió con adición gota a gota de disolución saturada de NH_4Cl . Entonces de extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (2 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se usó el residuo tal cual sin purificación adicional. EM: 409,10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación de 1-etil-3-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III): Ejemplo 24

A una disolución de 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,075 g, 0,25 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió 3-(tributylestannil)imidazo[1,2-a]piridina II (0,204 g, 0,50 mmol) y se desgasificó la disolución resultante mediante nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,03 g, 0,025 mmol) a la disolución que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3%-DCM) consiguiendo el producto que volvió a purificarse sobre CCP prep. obteniendo el producto deseado (0,007 g, 8%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,76 (s a, 1H), 6,96 (t, J= 6,80 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,49 (dd, J= 1,60 y 8,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,05 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 6,80 Hz, 1H) y 10,77 (s a, 1H). EM: 338,18. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm. 254 nm): 99,01% (Rt = 5,0 min.).

Esquema 12: (a) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (b) 1-5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O .



Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (II-A)

Se desgasificó una disolución de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,15 g, 0,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,29 g, 1,14 mmol) y KOAc (0,11 g, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,025 g, 0,09 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,038 g, 0,037 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 246,10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación de N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (II-B)

Se desgasificó una disolución de 2-acetilamino-5-bromopiridina (0,25 g, 0,95 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,27 g, 1,04 mmol) y KOAc (0,14 g, 1,42 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,032 g, 0,11 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,05 g, 0,047 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 263,15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación de 1-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (III-A): Ejemplo 25

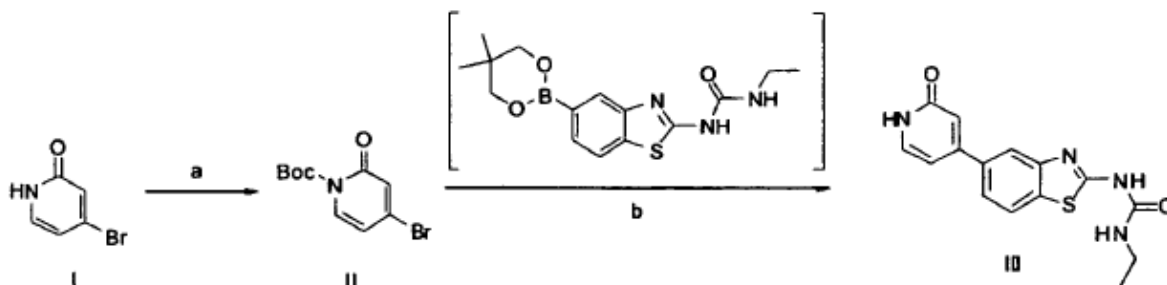
Se desgasificó una disolución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina II-A

0,60 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,014 g, 0,020 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3,5%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,040 g, 52%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,49 (t, J= 5,20 Hz, 4H), 3,71 (t, J= 4,80 Hz, 4H), 6,74 (s a, 1H), 6,94 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 8,52 (s, 1H) y 10,69 (s a, 1H). EM: 384,22 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 233 nm): 96,36% (Rt = 5,43 min.).

Preparación de 1-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (IV-B): Ejemplo 28

Se desgasificó una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-ilo III (0,075 g, 0,20 mmol), 2-(1H-imidazol-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,11 g, 0,40 mmol) y K₃PO₄ (0,13 g, 0,60 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,014 g, 0,020 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,025 g, 33%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,74 (s a, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,68 (dd, J= 1,60 y 8,40 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,06 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,27 (s, 2H) y 10,78 (s a, 1H). EM: 366,12 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 268 nm): 96,87% (Rt = 3,89 min.).

Esquema 14: (a) Anhídrido de Boc, DMAP, THF, H₂O, temperatura ambiente, 1 h (b) bis(neopentilglicolato)diboro, KOAc, PdCl₂(dppf), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMSO, 80°C, 16 h.



Preparación de 4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (II)

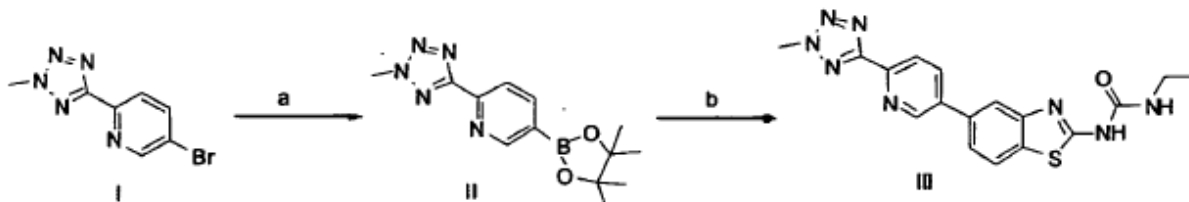
A una disolución helada de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (0,20 g, 1,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,014 g, 0,12 mmol) seguido por la adición gota a gota de anhídrido de Boc (0,27 g, 0,12 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua a la mezcla de reacción seguido por extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta la sequedad. Se usó el sólido de color blanco en bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,27 g, 86%). EM: 274,0 (M+H)⁺.

Preparación de 1-etil-3-(5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III): Ejemplo 29

A una disolución de 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,20 g, 0,67 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió KOAc (0,20 g, 0,2,01 mmol) y bis(neopentilglicolato)diboro (0,30 g, 1,34 mmol) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla resultante durante 15-20 min. purgando nitrógeno seguido por la adición de PdCl₂.dppf (0,06 g, 0,07 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante 15-20 min. y luego se calentó hasta 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente seguido por la adición *in situ* de 4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,27 g, 1,0 mmol) y Cs₂CO₃ (0,20 g en 0,2 ml de H₂O). Se desgasificó la mezcla de reacción resultante durante 10-15 min. seguido por la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,05 g, 0,07 mmol). Finalmente se desgasificó la mezcla de reacción durante 15-20 min. y luego se calentó hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH

al 4%-DCM) obteniendo el producto de de-Boc deseado (0,017 g, 8%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , Intercambio de D_2O): δ 1,06 (t, $J=7,20$ Hz, 3H), 3,15 (m, 2H), 6,56 (d, $J=9,20$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,87 (d, $J=8,40$ Hz, 1H) y 7,96 (d, $J=10,80$ Hz, 1H). EM: 313,08 (M-H) $^+$ Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 261 nm): 94,42% (Rt = 4,24 min.).

5 **Esquema 15: (a) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (b) trifluorometanosulfonato de 2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-ilo, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O**



10

Preparación de 2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (II)

Se desgasificó una disolución de 5-bromo-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina (0,15 g, 0,63 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,176 g, 0,69 mmol) y KOAc (0,076 g, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,02 g, 0,07 mmol) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (0,03 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 288,10 (M+H) $^+$.

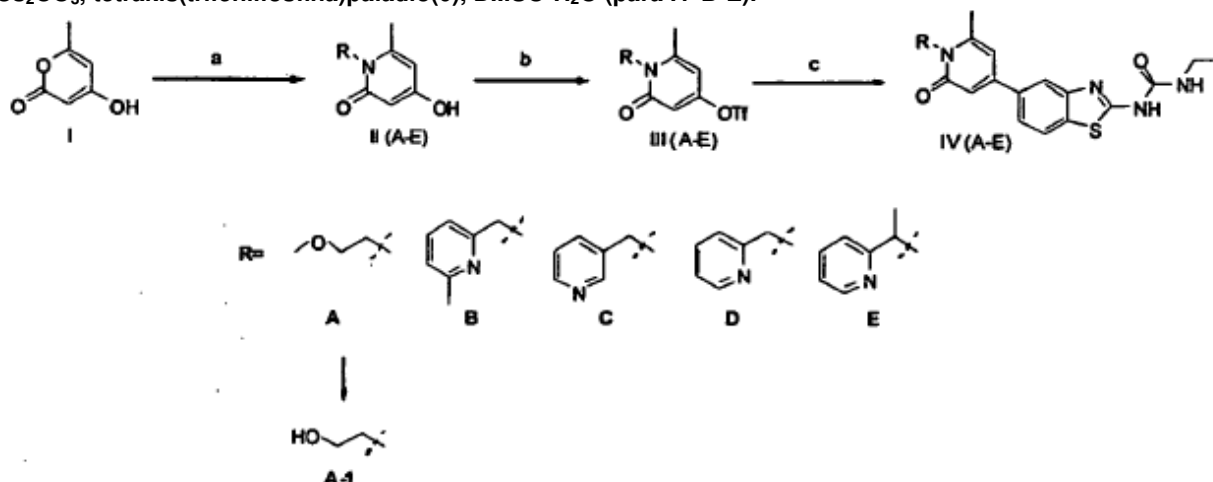
20

Preparación de 1-etil-3-(5-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III): Ejemplo 30

Se desgasificó una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-ilo (0,10 g, 0,27 mmol), 2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,093 g, 0,32 mmol) y K_3PO_4 (0,085 g, 0,40 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 4:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,018 g, 0,020 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,8%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,005 g, 4%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,10 (t, $J=7,20$ Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,48 (s, 3H), 6,75 (s a, 1H), 7,68 (d, $J=9,20$ Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 9,14 (s, 1H) y 10,80 (s a, 1H). EM: 381,11 (M+H) $^+$. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 266 nm): 95,53% (Rt = 5,04 min.).

35

40 **Esquema 16: (a) Amina primaria, H_2O , 80°C; (b) N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida), DIPEA, DMF; (c) 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O (para IV-A) y 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea, Cs_2CO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), DMSO- H_2O (para IV-B-E).**



Procedimiento general para la preparación de amidas cíclicas sustituidas (II)

Se calentó una mezcla de 6-metil-4-hidroxipirano (1,0 eq) y amina primaria (1,20 eq) en agua (dilución 5 veces en peso) hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró el sólido precipitado, se lavó con éter y se secó a vacío obteniendo el producto deseado (rendimiento de aproximadamente el 75%).

Procedimiento general para la preparación de triflatos (III)

A una disolución de amida cíclica II (1,0 eq) en DMF se le añadió DIPEA (1,15 eq) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 min. seguido por la adición de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,20 eq). Continuó agitándose la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción sobre el agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de 1-etil-3-(5-(1-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-A): Ejemplo 31

Se desgasificó una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo (0,20 g, 0,65 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,15 g, 0,43) y K₃PO₄ (0,14 g, 0,65 mmol) en DMF-H₂O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,03 g, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,05 g, 32,0%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,58 (t, J= 5,60 Hz, 2H), 4,14 (t, J= 5,20 Hz, 2H), 6,59 (s, 2H), 6,73 (s a, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,0 Hz, 1H) y 10,80 (s a, 1H). EM: 387,15 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 263 nm): 98,18% (Rt = 4,93 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-A-1): Ejemplo 32

A una disolución de 1-etil-3-(5-(1-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea IV-A (0,035 g, 0,09 mmol) en DCM (3,50 ml) a -78°C se le añadió BBr₃ (0,034 g, 0,14 mmol) y entonces se agitó la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta -78°C y se extinguió con disolución saturada de NaHCO₃ (1,0 ml). Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado (0,015 g, 43%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,59 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,52 (t, J= 5,60 Hz, 2H), 4,47 (t, J= 5,20 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,26 (m, 1H), 7,04 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,47 (d, J= 7,60 Hz, 1H) y 10,29 (s a, 1H). EM: 371,10 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 263 nm): 87,90% (Rt = 4,60 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(6-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-B): Ejemplo 33

Se desgasificó una disolución de trifluorometanosulfonato de 6-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo (0,10 g, 0,86 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,30 g, 0,86 mmol) y Cs₂CO₃ (0,21 g, 0,64 mmol) en DMSO-H₂O (5,0 ml, 4:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 g, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 4,2%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,004 g, 1,0%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,68 (d, J= 5,60 Hz, 2H), 6,74 (s a, 1H), 6,91 (d, J= 7,60 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 7,60 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 434,25 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 265 nm): 94,22% (Rt = 5,20 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-C):

Ejemplo 34

Se desgasificó una disolución de trifluorometanosulfonato de 6-metil-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-ilo (0,36 g, 1,00 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,35 g, 1,0 mmol) y Cs₂CO₃ (0,25 g, 0,75 mmol) en DMSO-H₂O (5,0 ml, 4:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,06 g, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,016 g, 4,0%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 8,49 (m, 2H) y 10,81 (s a, 1H). EM: 420,25. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 264 nm): 99,49% (Rt = 4,78 min.).

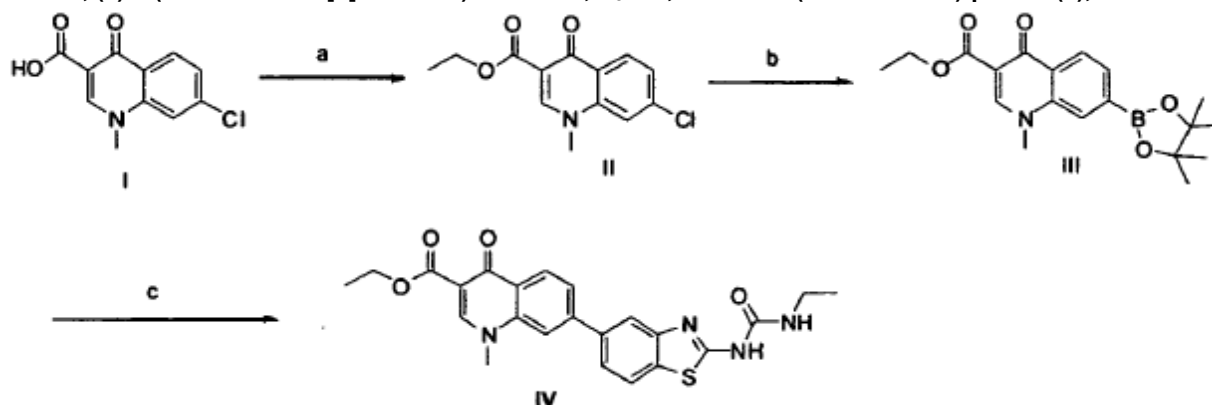
Preparación de 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-D): Ejemplo 35

Se desgasificó una disolución de trifluorometanosulfonato de 6-metil-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-ilo (0,30 g, 0,86 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,30 g, 0,86 mmol) y Cs₂CO₃ (0,21 g, 0,64 mmol) en DMSO-H₂O (5,0 ml, 4:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 g, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,9%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,011 g, 3,0%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,67 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 6,73 (s a, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,58 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,50 (d, J= 4,80 Hz, 1H) y 10,80 (s a, 1H). EM: 420,22. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 264 nm): 91,62% (Rt = 4,97 min.).

Preparación de 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-E): Ejemplo 36

Se desgasificó una disolución de trifluorometanosulfonato de 6-metil-2-oxo-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1,2-dihidropiridin-4-ilo (0,25 g, 0,66 mmol), 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (0,30 g, 0,86 mmol) y Cs₂CO₃ (0,16 g, 0,50 mmol) en DMSO-H₂O (5,0 ml, 4:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,04 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,004 g, 2,0%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,88 (d, J= 6,80 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 6,49 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (s a, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,34 (d, J= 7,60 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,76 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,46 (s a, 1H) y 10,81 (s a, 1H). EM: 432,15. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 263 nm): 89,28% (Rt = 5,15 min.).

Esquema 17: (a) EtOH, SOCl₂, 78°C, 6 h; (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea, K₃OP₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.



Preparación de 7-cloro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (II)

5 Se calentó una disolución de ácido 7-cloro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (0,50 g, 2,10 mmol) y SOCl_2 (2,0 ml) en EtOH (15,0 ml) hasta 78°C durante 6 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el EtOH, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaHCO_3 , se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado en rendimientos cuantitativos.

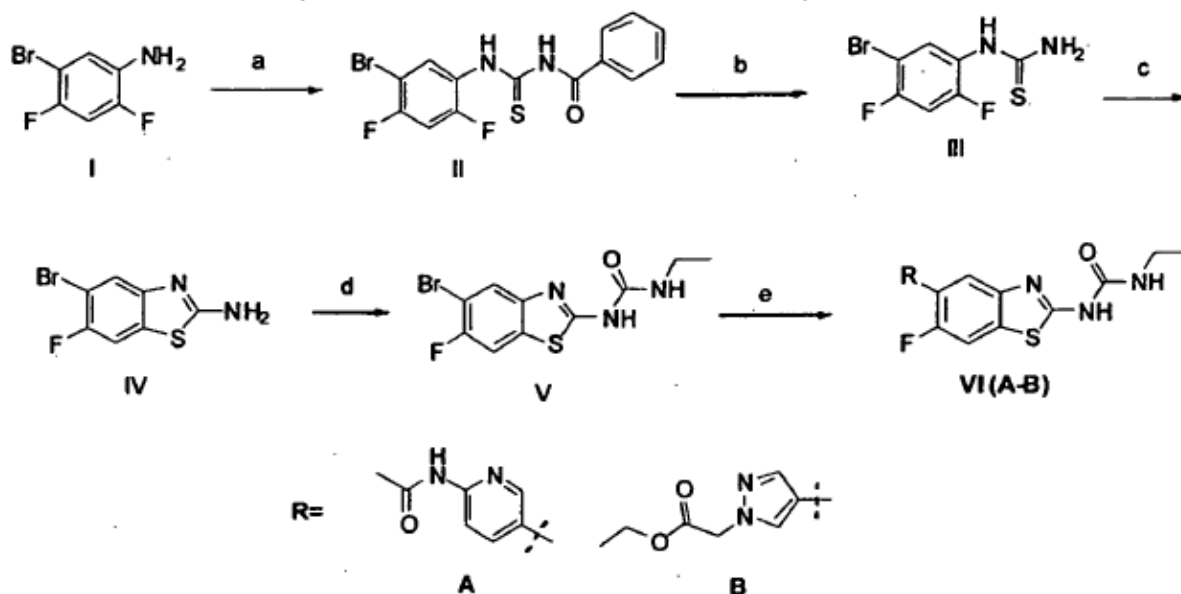
10 Preparación de 1-metil-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (III)

15 Se desgasificó una disolución de 7-cloro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato II (0,70 g en bruto, 2,63 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,74 g, 2,89 mmol) y KOAc (0,39 g, 3,95 mmol) en 1,4-dioxano (12,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,089 g, 0,32 mmol) y tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (0,12 g, 0,13 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 358,10 (M+H)⁺.

Preparación de 7-(2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-il)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (IV): Ejemplo 37

25 Se desgasificó una disolución de 1-metil-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo III (0,60 g, 1,67 mmol), 1-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,25 g, 0,84 mmol) y K_3PO_4 (0,36 g, 1,67 mmol) en DMF-H₂O (7,5 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (0,07 g, 0,084 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 30 80°C durante 5 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (4 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 7%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,002 g, rendimiento insignificante). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,21 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 6,85 (s a, 1H), 6,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 5,60 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 8,65 (s, 1H) y 10,01 (s a, 1H). CL-EM: 451,21 (M+H)⁺, 96,95%.

Esquema 18: (a) Isotiocianato de benzoilo, acetona; (b) NaOH-THF; (c) NaH, NMP; (d) Isocianato de etilo, 1,4-dioxano; (e) boronato correspondiente, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.

Preparación de 1-benzoil-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea (II)

45 A una disolución de 5-bromo-2,4-difluoroanilina (1,0 g, 4,81 mmol) en acetona (25,0 ml) se le añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (0,71 ml, 5,29 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción resultante se agitara a

temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el disolvente y se lavó el residuo con hexano y éter consiguiendo el compuesto del título (1,70 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,02-7,06 (m, 1H), 7,56 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 7,68 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 7,60 Hz, 2H), 8,67 (t, J= 7,60 Hz, 1H). 9,15 (s a, 1H) y 12,65 (s a, 1H).

5

Preparación de (5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea: III

A una disolución de 1-benzoil-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea II (1,70 g, 4,60 mmol) en THF (35,0 ml) se le añadió una disolución de NaOH (0,97 g, 24,25 mmol) en agua (13,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el THF, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron obteniendo el compuesto deseado (1,0 g, 83%). EM: 267,03 (M+H)⁺.

10

Preparación de 5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-ilamina: IV

A una disolución de (5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-tiourea III (0,75 g, 2,80 mmol) en NMP (5,0 ml) se le añadió NaH (0,17 g, 4,21 mmol, suspensión al 60% en aceite mineral) en porciones. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 130°C durante 2 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se evaporaron las fases orgánicas combinadas consiguiendo el residuo en bruto que se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc al 12%-hexano) obteniendo el compuesto deseado (0,36 g, 52%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 7,66 (s a, 2H) y 7,79 (d, 8,80 Hz, 1H).

15

20

Preparación de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea: V

A una disolución de 5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-ilamina IV (0,36 g, 1,45 mmol) en 1,4-dioxano (25,0 ml) se le añadió isocianato de etilo (0,69 ml, 8,74 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo así obtenido con agua a 60°C durante 5 h. Entonces se filtró la disolución y se lavó con éter consiguiendo el compuesto del título (0,30 g, 69%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 3,17 (m, 2H), 6,69 (s a, 1H), 7,92 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 8,0 (d, J= 8,40 Hz, 1H) y 10,86 (s a, 1H).

25

30

Preparación de N-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzotiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida (VI-A): Ejemplo 38

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea V (0,10 g, 0,31 mmol), N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (0,17 g, 0,62 mmol) y K₃PO₄ (0,067 g, 0,31 mmol) en DMF-H₂O (2,5 ml, 2:0,5) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,022 g, 0,031 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 110°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,5%-DCM) y luego a través de HPLC prep. obteniendo el producto deseado (0,046 g, 39%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,20 (quintete, J= 6,40 Hz, 2H), 6,77 (s a, 1H), 7,75 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,63 (s a, 1H) y 10,85 (sa, 1H). EM: 374,20 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 261 nm): 98,72% (Rt = 5,03 min.).

35

40

45

Preparación de 2-(4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzotiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (VI-B): Ejemplo 39

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea V (0,10 g, 0,31 mmol), ácido 1-(etoxicarbonilmetil)-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacólico (0,18 g, 0,63 mmol) y K₃PO₄ (0,067 g, 0,31 mmol) en DMF-H₂O (2,5 ml, 2:0,5) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,022 g, 0,031 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 110°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,024 g, 20%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,22 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,18 (q, J= 7,20 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,69 (s a, 1H), 7,86 (d, J= 10,80 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,21 (d, J= 2,40 Hz, 1H) y 10,71 (s a, 1H). EM: 392,21 (M+H)⁺ Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 249 nm): 89,68% (Rt = 5,33 min.).

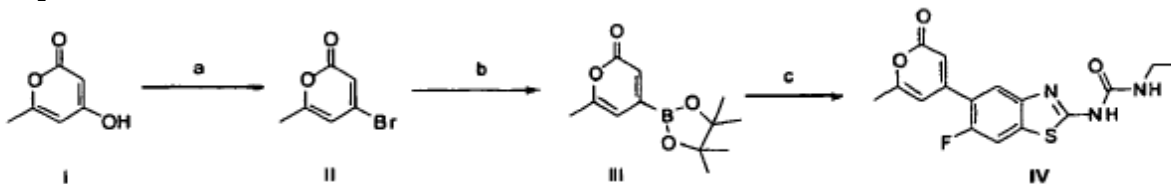
50

55

60

Esquema 19: (a) P₂O₅, TBAB, tolueno; (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II),

65

DMF-H₂O.Preparación de 4-bromo-6-metil-2H-piran-2-ona (II)

5

Se calentó una disolución de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (0,50 g, 3,96 mmol), P₂O₅ (1,41 g, 9,91 mmol) y TBAB (1,53 g, 4,76 mmol) en tolueno (25 ml) hasta 100°C durante 1,50 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la fase orgánica. Se volvió a extraer la fase acuosa con tolueno (2 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaHCO₃ seguido por lavado con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado (0,57 g, 76%). EM: 189,10 (M+H)⁺.

10

Preparación de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-piran-2-ona (III)

15

Se desgasificó una disolución de 4-bromo-6-metil-2H-piran-2-ona II (0,15 g, 0,79 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,22 g, 0,87 mmol) y KOAc (0,12 g, 1,19 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,027 g, 0,10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,036 g, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 237,10 (M+H)⁺.

20

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-2-oxo-2H-piran-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV): Ejemplo 40

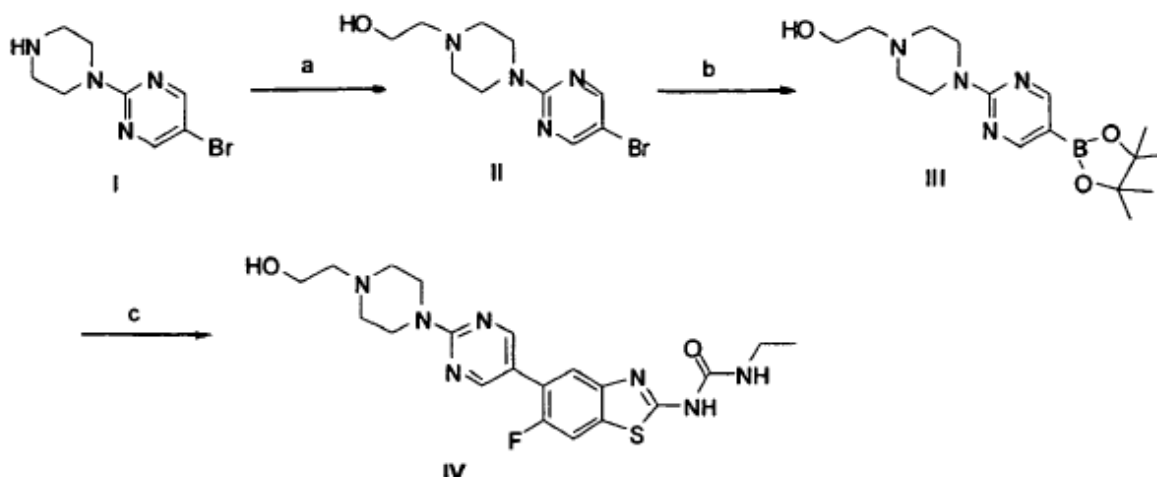
25

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,08 g, 0,25 mmol), 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-piran-2-ona (0,118 g, 0,50 mmol) y K₃PO₄ (0,064 g, 0,30 mmol) en DMF-H₂O (2,5 ml, 2:0,5) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,018 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 110°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,0%-DCM) y luego a través de HPLC prep. obteniendo el producto deseado (0,026 g, 30%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 7,80 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 10,80 Hz, 1H) y 10,33 (s a, 1H). EM: 348,07 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 237 nm): 98,50% (Rt = 5,43 min.).

35

40

Esquema 20: (a) 2-Bromoetanol, K₂CO₃, acetona; (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.



Preparación de 2-(4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol (II)

A una disolución de 5-bromo-2-(piperazin-1-il)pirimidina (0,20 g, 0,83 mmol) en acetona (10,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,58 g, 4,17 mmol) seguido por la adición de 2-bromoetanol (0,01 g, 1,66 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta reflujo durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,11 g, 47%). EM: 287,10 (M+H)⁺.

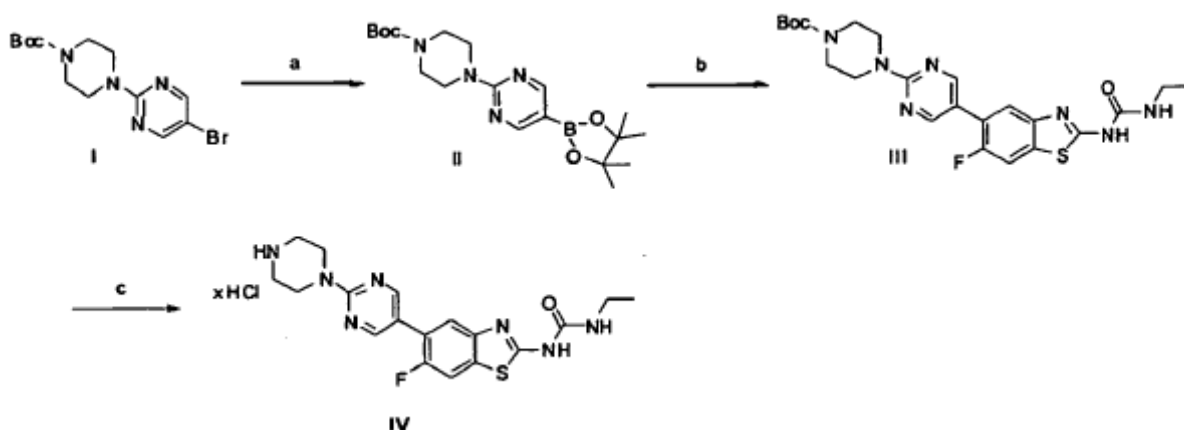
Preparación de 2-(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol (III)

Se desgasificó una disolución de 2-(4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol II (0,10 g, 0,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,098 g, 0,39 mmol) y KOAc (0,052 g, 0,53 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,012 g, 0,043 mmol) y tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (0,016 g, 0,017 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 95-100°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 335,21 (M+H)⁺.

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV): Ejemplo 41

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,08 g, 0,25 mmol), 2-(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanol (0,10 g, 0,30 mmol) y K_3PO_4 (0,08 g, 0,38 mmol) en DMF- H_2O (3,0 ml, 2:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,009 g, 0,013 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 95-100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con DCM (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre alúmina neutra (MeOH al 4,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,070 g, 63%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,55 (q, J= 5,60 Hz, 2H), 3,78 (s a, 4H), 4,45 (t, J= 5,60 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 7,75 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H) y 10,75 (s a, 1H). EM: 446,14 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 228 nm): 95,88% (Rt = 4,82 min.).

Esquema 21: (a) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, $Pd_2(dba)_3$, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (b) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O ; (c) HCl-1,4-dioxano.

Preparación de 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (II)

Se desgasificó una disolución de 5-bromo-2-(4-Boc-piperazin-1-il)pirimidina (0,10 g, 0,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,081 g, 0,32 mmol) y KOAc (0,035 g, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,010 g, 0,035 mmol) y tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (0,013 g, 0,014 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 5 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación

adicional. EM: 391,21 (M+H)⁺.

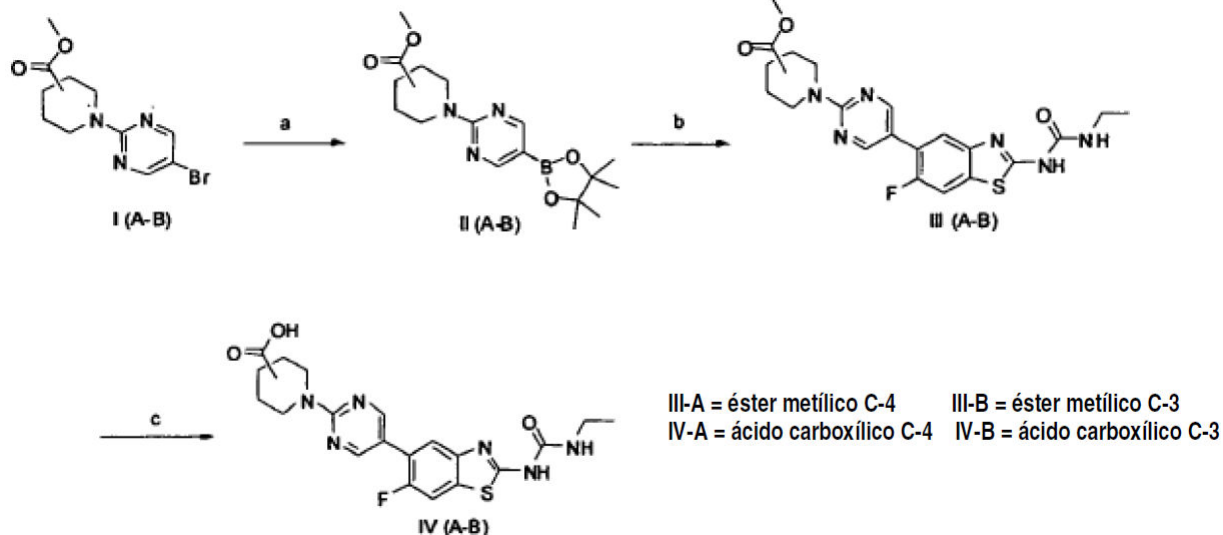
Preparación de 4-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzod[tiazol-5-il]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (III)

- 5 Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,05 g, 0,15 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,31 mmol) y K₃PO₄ (0,13 g, 0,61 mmol) en DMF-H₂O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,021 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 95-100°C durante 2 h.
- 10 Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,60%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,015 g, 20%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (s a, 4H), 3,79 (s a, 4H), 6,71 (s a, 1H), 7,76 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,62 (s, 2H) y 10,74 (s a, 1H). EM: 502,27 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 272 nm): 99,21% (Rt = 6,51 min.).

Preparación de sal clorhidrato de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzol[d]tiazol-2-il)urea (IV): Ejemplo 42

- 25 Se agitó una disolución de 4-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzod[tiazol-5-il]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,010 g, 0,02 mmol) en HCl 4,0 M-1,4-dioxano (5,0 ml) durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con éter obteniendo el producto deseado (0,005 g, 62%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,20 (s a, 4H), 4,0 (s a, 4H), 6,89 (s a, 1H), 7,77 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,05 (s a, 1H) y 10,83 (s a, 1H). EM: 402,22 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 267 nm): 98,22% (Rt = 4,47 min.).

- 30 **Esquema 22: (a) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (b) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)3-etil-urea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O; (c) LiOH, THF-H₂O.**



Preparación de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (II-A)

- 35 Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (0,32 g, 1,05 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,32 g, 1,25 mmol) y KOAc (0,16 g, 1,60 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,036 g, 0,13 mmol) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (0,05 g, 0,053 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 348,21 (M+H)⁺.

- 45 Preparación de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (II-B)

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,33 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,102 g, 0,39 mmol) y KOAc (0,05 g, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,012 g, 0,04 mmol) y tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (0,016 g, 0,020 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 5 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 348,21 (M+H)⁺.

10 Preparación de 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (III-A): Ejemplo 43

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,20 g, 0,63 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (0,33 g, 0,94 mmol) y K₃PO₄ (0,27 g, 1,26 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,044 g, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 5%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,12 g, 42%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,19 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,70 (s a, 1H), 7,75 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,91 (d, J=10,40 Hz, 1H), 8,59 (s, 2H) y 10,74 (s a, 1H). EM: 459,14 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 229 nm): 97,90% (Rt = 6,14 min.).

20 Preparación de ácido 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico (IV-A): Ejemplo 44

30 A una disolución de 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,11 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió una disolución de LiOH.H₂O (0,014 g, 0,33 mmol) en H₂O (1,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el THF, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) que se desechó posteriormente. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N hasta pH 5-6 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado (0,03 g, 62%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 4,58 (m, 2H), 6,84 (s a, 1H), 7,75 (d, J= 7,20 Hz, 1H), 7,91 (d, J=10,40 Hz, 1H), 8,59 (s, 2H), 10,84 (s a, 1H) y 12,30 (s a, 1H). EM: 443,07 (M-H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 229 nm): 96,24% (Rt = 4,34 min.).

40 Preparación de 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (III-B): Ejemplo 45

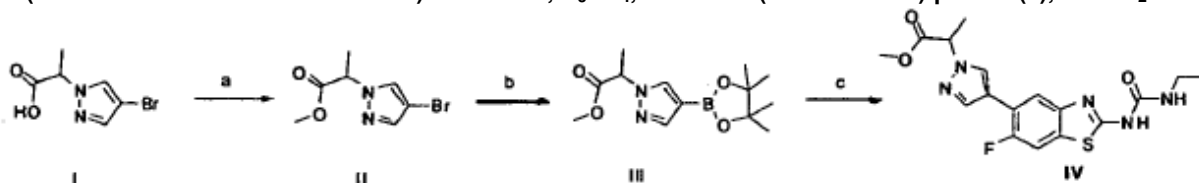
45 Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,08 g, 0,25 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,13 g, 0,37 mmol) y K₃PO₄ (0,106 g, 0,50 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,018 g, 0,025 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85°C durante 7 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,041 g, 36%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,08-3,32 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 4,48 (d, J= 12,40 Hz, 1H), 4,74 (dd, J= 3,60 y 13,20 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 7,75 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,92 (d, J=10,40 Hz, 1H), 8,59 (s, 2H) y 10,74 (s a, 1H). EM: 459,14 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 229 nm): 98,31% (Rt = 6,26 min.).

55 Preparación de ácido 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxílico (IV-B): Ejemplo 46

60 A una disolución de 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,11 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió una disolución de LiOH.H₂O (0,014 g, 0,33 mmol) en H₂O (1,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el THF, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) que se desechó posteriormente. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N hasta pH 5-6 y luego se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se

concentraron obteniendo el producto deseado (0,03 g, 62%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,11 (t, $J=7,20$ Hz, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 3,04-3,21 (m, 4H), 4,51 (d, $J=13,60$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J=3,20$ y $12,80$ Hz, 1H), 6,77 (s a, 1H), 7,75 (d, $J=6,80$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=10,40$ Hz, 1H), 8,60 (s, 2H), 10,74 (s a, 1H) y 12,50 (s a, 1H). EM: 445,12 ($\text{M}+\text{H}^+$). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 229 nm): 98,50% ($R_t = 4,42$ min.).

Esquema 23: (a) MeOH- H_2SO_4 ; (B) bis(pinacolato)diboro, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O .



10 Preparación de 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (II)

A una disolución de ácido 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,91 mmol) en MeOH (4,0 ml) se le añadió H_2SO_4 conc. (0,20 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 68°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el disolvente y se basificó el residuo con disolución saturada de NaHCO_3 seguido por extracción con EtOAc (3 x 25,0 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado (0,175 g, 82%).

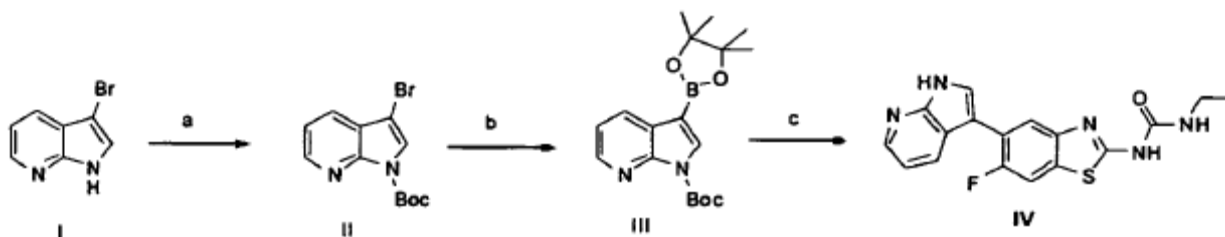
20 Preparación de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (III)

Se desgasificó una disolución de 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (0,17 g, 0,73 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,203 g, 0,80 mmol) y KOAc (0,107 g, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,024 g, 0,087 mmol) y tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (0,038 g, 0,036 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 281,10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 Preparación de 2-(4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (IV): Ejemplo 47

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,094 g, 0,29 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (0,164 g, 0,58 mmol) y K_3PO_4 (0,125 g, 0,59 mmol) en DMF- H_2O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,020 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 90°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,025 g, 22%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,10 (t, $J=7,20$ Hz, 3H), 1,71 (d, $J=7,20$ Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,38 (q, $J=7,20$ Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 7,85 (d, $J=10,80$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=6,40$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,30 (s, 1H) y 10,73 (s a, 1H). EM: 390,11 ($\text{M}+\text{H}^+$). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 249 nm): 98,36% ($R_t = 5,32$ min.).

Esquema 24: (a) Anhídrido de Boc, DMAP, THF; (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O .



50 Preparación de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (II)

A una disolución de 3-bromo-1-H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,10 g, 0,50 mmol) en THF (4,0 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió DMAP (0,006 g, 0,06 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción resultante hasta -20°C seguido por la adición de anhídrido de Boc (122 μ l, 0,56 mmol). Entonces se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (60-120 M, EtOAc al 5%-hexano) obteniendo el producto deseado como una masa oleosa (0,12 g, 79%).

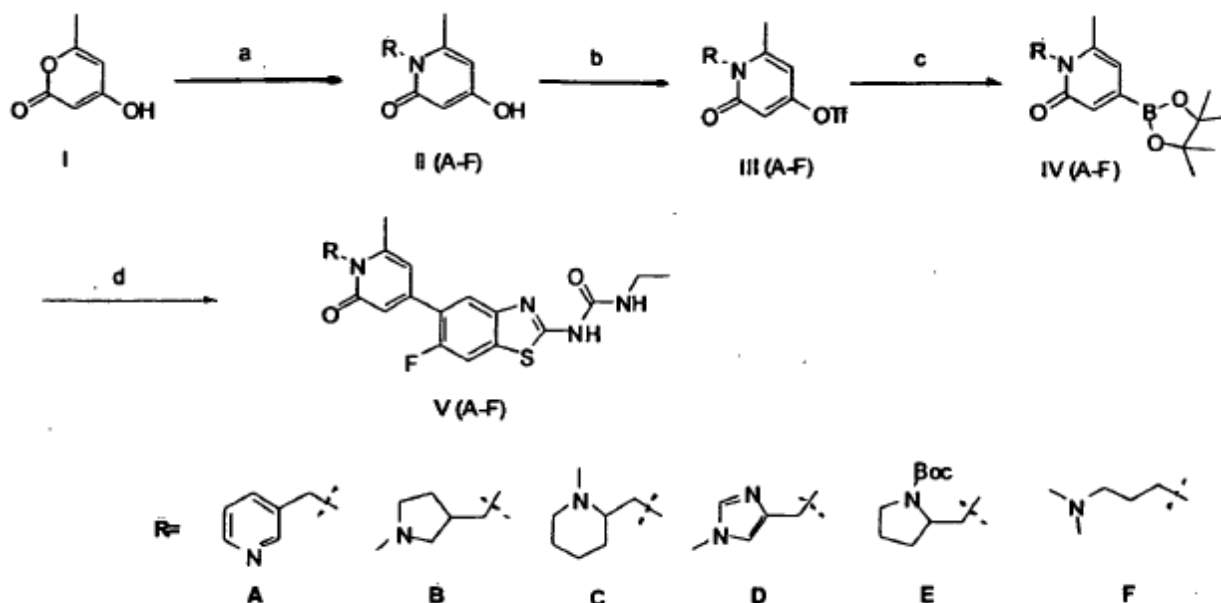
10 Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (III)

Se desgasificó una disolución de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,115 g, 0,38 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,108 g, 0,42 mmol) y KOAc (0,056 g, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,013 g, 0,046 mmol) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (0,021 g, 0,019 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 345,10 (M+H)⁺.

20 Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzof[d]tiazol-2-il)urea (IV): Ejemplo 48

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,049 g, 0,15 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,106 g, 0,31 mmol) y K₃PO₄ (0,065 g, 0,31 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,011 g, 0,015 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 95°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto de de-Boc deseado (0,016 g, 29%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,79 (s a, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,08 (d, J=8,00 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,20 Hz, 1H), 10,80 (s a, 1H) y 12,03 (s a, 1H). EM: 356,13 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 223 nm): 90,90% (Rt = 5,17 min.).

Esquema 25: (a) Aminas primarias, H₂O, 80°C, 16 h; (b) N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida), DIPEA, DMF, temperatura ambiente, 2 h; (c) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (d) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.



40

Procedimiento general para la preparación de amidas cíclicas sustituidas (II)

Se calentó una mezcla de 6-metil-4-hidroxipirano (1,0 eq) y amina primaria (1,20 eq) en agua (dilución 5 veces en peso) hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF) se filtró el sólido precipitado, se lavó con éter y se secó a vacío obteniendo el producto deseado (rendimiento de aproximadamente el 75%).

5

Procedimiento general para la preparación de triflatos (III)

A una disolución de amida cíclica II (1,0 eq) en DMF se le añadió DIPEA (1,15 eq) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 min. seguido por la adición de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,20 eq). Continuó agitándose la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción sobre el agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Procedimiento general para la preparación de boronatos (IV)

A una disolución de triflato III (1,0 eq) en 1,4-dioxano (dilución 10 veces en peso) se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,0 eq) seguido por KOAc (3,0 eq). Se desgasificó la disolución resultante mediante nitrógeno durante 15 min. seguido por la adición de triclorohexilfosfina (0,15 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,10 eq). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción resultante mediante nitrógeno durante 15 min. y luego se calentó hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción mediante EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (V-A): Ejemplo 49

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,30 g, 0,94 mmol), 6-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona IV-A (0,47 g, 1,43 mmol) y K₃PO₄ (0,40 g, 1,88 mmol) en DMF-H₂O (14,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,065 g, 0,090 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 7,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,25 g, 61%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 10,80 Hz, 1H), 8,50 (s, 2H) y 10,87 (s a, 1H). EM: 438,07 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 240 nm): 99,13% (Rt = 4,94 min.).

30

35

40

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-1-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (V-B): Ejemplo 50

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,066 g, 0,20 mmol), 6-metil-1-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona IV-B (0,14 g, 0,41 mmol) y K₃PO₄ (0,088 g, 0,41 mmol) en DMF-H₂O (8,0 ml, 5:3) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,015 g, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80-90°C durante 4-5 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (4 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 8,0-10,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,005 g, 5%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 7,72 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 10,80 Hz, 1H) y 11,0 (s a, 1H). EM: 441,15 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 240 nm): 85,59% (Rt = 4,45 min.).

45

50

55

60

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (V-C): Ejemplo 51

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,075 g, 0,24 mmol), 6-metil-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona IV-C (0,164 g, 0,47 mmol) y K₃PO₄ (0,10 g, 0,47 mmol) en DMF-H₂O (8,0 ml, 5:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,016 g, 0,023 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con

65

nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 90°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (4 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 7,0-8,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,044 g, 41%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,20 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,24 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,76 (s a, 1H), 7,73 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 10,80 Hz, 1H) y 10,89 (s a, 1H). EM: 458,13 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 240 nm): 97,87% (Rt = 4,77 min.).

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (V-D): Ejemplo 52

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,077 g, 0,24 mmol), 6-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona IV-D (0,16 g, 0,48 mmol) y K₃PO₄ (0,103 g, 0,48 mmol) en DMF-H₂O (4,0 ml, 3:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,017 g, 0,024 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 90°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 4,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,019 g, 56%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,69 (s a, 1H), 7,01 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,70 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 10,40 Hz, 1H) y 10,80 (s a, 1H). EM: 441,26 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 240 nm): 98,35% (Rt = 4,76 min.).

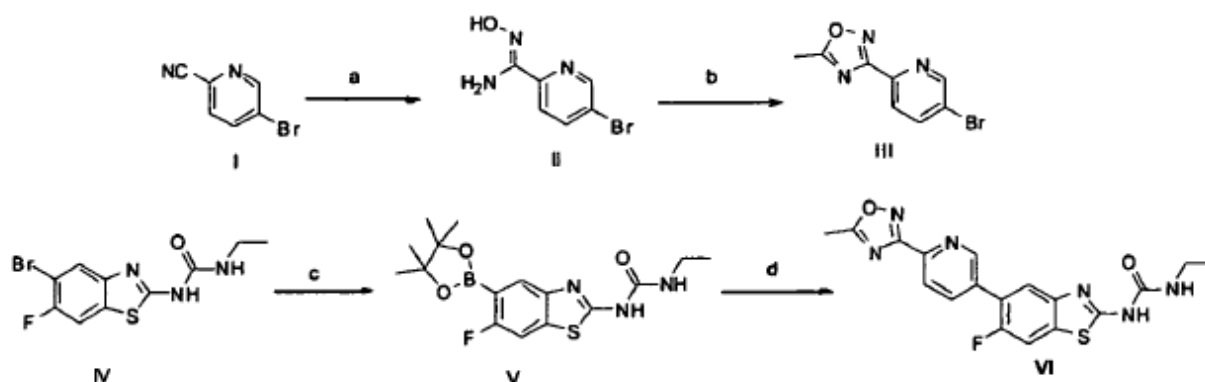
Preparación de 2-((4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (V-E): Ejemplo 53

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,07 g, 0,22 mmol), 2-((6-metil-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo IV-E (0,184 g, 0,44 mmol) y K₃PO₄ (0,094 g, 0,44 mmol) en DMF-H₂O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,014 g, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 5,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,02 g, 17%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,21 (s a, 1H), 4,33 (s a, 1H), 6,39-6,45 (m, 2H), 6,70 (s a, 1H), 7,67 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 10,40 Hz, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 530,21 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 259 nm): 97,62% (Rt = 5,73 min.).

Preparación de 1-(5-(1-(3-(dimetilamino)propil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (V-F): Ejemplo 54

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,08 g, 0,25 mmol), 1-(3-(dimetilamino)propil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona IV-F (0,16 g, 0,50 mmol) y K₃PO₄ (0,106 g, 0,50 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 4:3) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,018 g, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 90°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 9,0%-DCM saturado con NH₃ ac. al 1%) obteniendo el producto deseado (0,02 g, 19%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,46 (m, 5H), 3,20 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,78 (s a, 1H), 7,71 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 10,40 Hz, 1H) y 10,85 (s a, 1H). EM: 432,16 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 238 nm): 96,96% (Rt = 4,37 min.).

Esquema 26: (a) NH₂-OH.HCl, EtOH, 60-65°C, 16 h (b) ácido acético, anhídrido acético, 100°C, 2 h; (c) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, 1,4-dioxano; (d) 3-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol III, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.



Preparación de 5-bromo-N'-hidroxipicolinimidamida (II)

5 A una disolución de 5-bromo-2-cianopiridina (1,0 g, 5,50 mmol) en EtOH (100,0 ml) se le añadió una disolución de NaOH (0,22 g, 5,50 mmol disueltos en 2,0 ml de H₂O) seguido por la adición de NH₂OH.HCl (0,38 g, 5,50 mmol). Se calentó la disolución resultante hasta 60-65°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el disolvente y se acidificó el residuo con disolución de HCl al 3% (20,0 ml) y se calentó hasta 100°C hasta que se obtuvo una disolución transparente. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM (2 x 50 ml) que se desechó posteriormente. Se basificó la fase orgánica con NH₃ acuoso hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado (0,75 g, 64%). EM: 216,01 (M+H)⁺.

Preparación de 3-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (III)

15 A una disolución de 5-bromo-N'-hidroxipicolinimidamida II (0,75 g, 3,50 mmol) en ácido acético (50,0 ml) se le añadió anhídrido acético (0,75 ml, 7,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el ácido acético, se añadió agua (25,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado (0,27 g, 45%). EM: 240,01 (M+H)⁺.

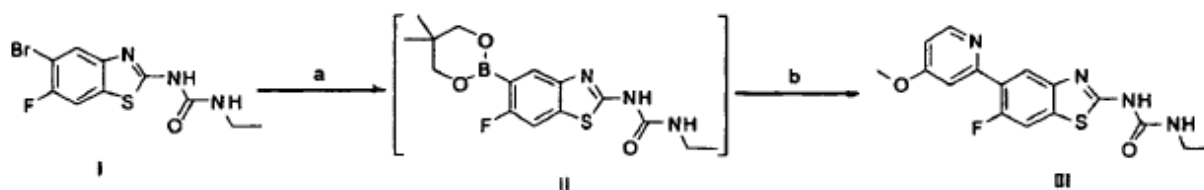
Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (V)

25 Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,135 g, 0,42 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,19 g, 0,47 mmol) y KOAc (0,065 g, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,015 g, 0,05 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,02 g, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 365,10 (M+H)⁺.

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (VI): Ejemplo 55

35 Se desgasificó una disolución de 3-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol III (0,070 g, 0,30 mmol), 1-etil-3-(6-fluoro-5-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea V (0,11 g, 0,30 mmol) y K₃PO₄ (0,077 g, 0,36 mmol) en DMF-H₂O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 95-100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50-3,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,011 g, 9%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,19 (quintete, J= 7,20 Hz, 2H), 6,72 (s a, 1H), 7,90 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,98 (s, 1H) y 10,84 (s a, 1H). EM: 399,09 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 262 nm): 85,87% (Rt = 5,44 min.).

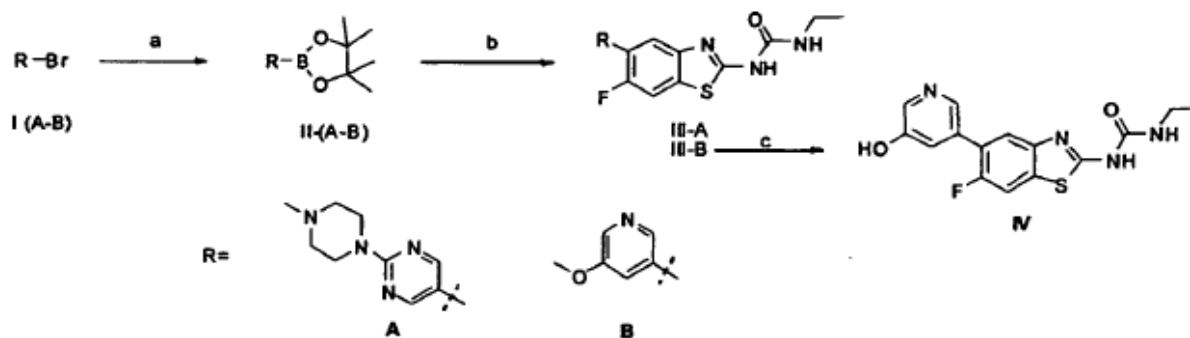
50 **Esquema 27: (a) Bis(neopentilglicolato)diboro, KOAc, PdCl₂(dppf), DMSO, 80°C, 3 h (b) 2-cloro-4-metoxipiridina. Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMSO, 80°C, 16 h.**



Preparación de 1-etil-3-[6-fluoro-5-(4-metoxi-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea (III): Ejemplo 56

- 5 A una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (I) (0,15 g, 0,47 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió KOAc (0,14 g, 1,41 mmol) y bis(neopentilglicolato)diboro (0,21 g, 0,94 mmol) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla resultante durante 15-20 min. purgando con nitrógeno seguido por la adición de PdCl₂dppf (0,013 g, 0,02 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante 15-20 min. y luego se calentó hasta 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente seguido por la adición *in situ* de 2-cloro-4-metoxi-piridina (0,035 g, 0,24 mmol) y Cs₂CO₃ (0,08 g, 3,70 M en H₂O). Se desgasificó la mezcla de reacción resultante durante 10-15 min. seguido por la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,20 g, 0,02 mmol). Finalmente se desgasificó la mezcla de reacción resultante durante 15-20 min. y se calentó hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 2-3%-DCM) obteniendo el producto deseado como un sólido de color beis (0,07 g, 4,3%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,69 (s a, 1H), 7,02 (d, J= 3,60 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,93 (d, J=10,80 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 6,00 Hz, 1H), 8,54 (d, J=5,60 Hz, 1H) y 10,86 (s a, 1H). EM: 347,12 (M+H⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 247 nm): 98,52% (Rt = 5,07 min.).

20 **Esquema 28: (a) Bromuro correspondiente, bis(pinacolato)diboro, KOAc, triciclohexilfosfina, Pd₂(dba)₃, 1,4-dioxano; (b) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea; K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O; (c) BBr₃-DCM, 78°C.**



Preparación de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (II-A)

- 25 Se desgasificó una disolución de 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina (0,25 g, 0,98 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,27 g, 1,07 mmol) y KOAc (0,12 g, 1,46 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,027 g, 0,096 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,044 g, 0,048 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 305,20 (M+H⁺).

Preparación de 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (II-B)

- 40 Se desgasificó una disolución, de 3-bromo-5-metoxipiridina (0,10 g, 0,53 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,15 g, 0,59 mmol) y KOAc (0,078 g, 0,80 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,018 g, 0,06 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,024 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 236,10 (M+H⁺).

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III-A): Ejemplo 57

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,13 g, 0,41 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina II-A (0,25 g, 0,82 mmol) y K_3PO_4 (0,173 g, 0,82 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 4:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,057 g, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 4,20%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,03 g, 18%), 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,43 (s a, 4H), 3,20 (quintete, J= 7,20 Hz, 2H), 3,80 (s a, 4H), 6,72 (s a, 1H), 7,75 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,60 (s, 2H) y 10,75 (s a, 1H). EM: 416,28 (M+H) $^+$. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 229 nm): 96,97% (Rt = 5,04 min.).

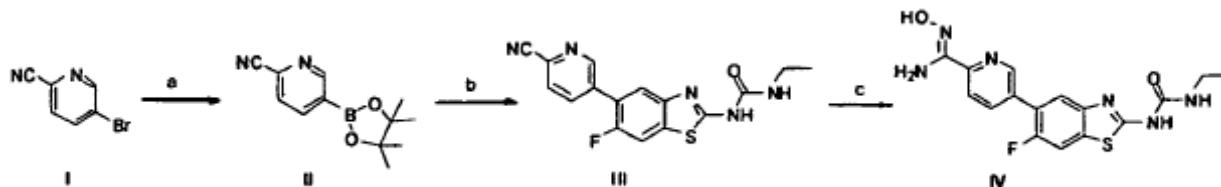
Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(5-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (III-B): Ejemplo 58

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,10 g, 0,31 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina II-B (0,148 g, 0,62 mmol) y K_3PO_4 (0,067 g, 0,31 mmol) en DMF- H_2O (2,50 ml, 2:0,5) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,022 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (60-120 M, MeOH al 2,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,091 g, 84%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (quintete, J= 7,20 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,70 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,81 (d, J= 7,20 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,38 (s a, 1H) y 10,79 (s a, 1H). EM: 347,13 (M+H) $^+$. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 244 nm): 95,04% (Rt = 5,29 min.).

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(5-hidroxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV): Ejemplo 59

Se enfrió una disolución de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(5-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea III-B (0,025 g, 0,07 mmol) en DCM (5,0 ml) hasta -78°C seguido por la adición de BBr_3 (0,036 g, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió de nuevo la disolución hasta -78°C, se extinguió con adición gota a gota de agua (5,0 ml), se basificó con disolución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,018 g, 75%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,71 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,73 (d, J= 7,20 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 2,40 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H) y 10,80 (s a, 1H). EM: 333,16 (M+H) $^+$. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 244 nm): 96,71% (Rt = 4,83 min.).

Esquema 29: (a) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, triciclohexilosfina, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-dioxano; (b) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea; K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O ; (c) NH_2OH , HCl, $NaHCO_3$.



Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (II)

Se desgasificó una disolución de 5-bromo-2-cianopiridina (0,50 g, 2,73 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,76 g, 3,0 mmol) y KOAc (0,34 g, 4,10 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilosfina (0,091 g, 0,33 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,14 g, 0,14 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 231,10 (M+H) $^+$.

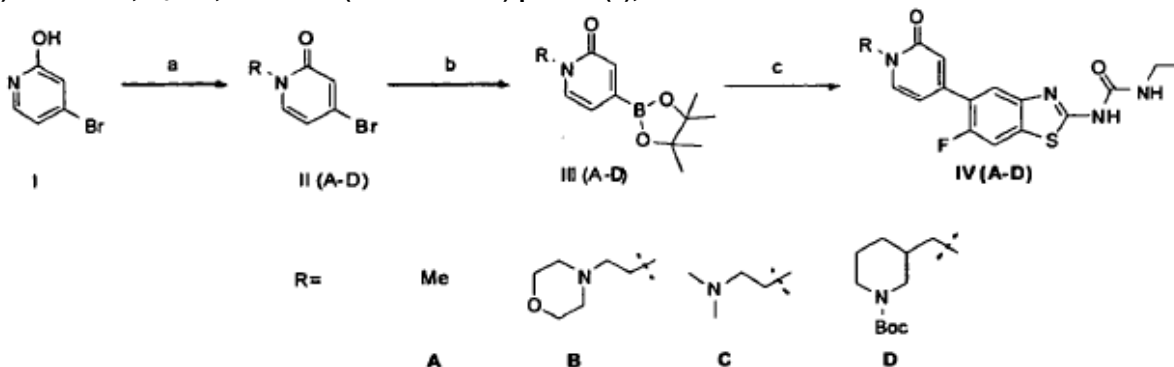
Preparación de 1-(5-(6-cianopiridin-3-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (III)

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,10 g, 0,31 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (0,144 g, 0,63 mmol) y K_3PO_4 (0,133 g, 0,63 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 4:1) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,022 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,075 g, 71%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,71 (s a, 1H), 7,90 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 10,80 Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 9,0 (s, 1H) y 10,90 (s a, 1H). EM: 340,06 (M-H) $^+$.

Preparación de 5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-N'-hidroxipicolinimidamida (IV): Ejemplo 60

A una disolución de 1-(5-(6-cianopiridin-3-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,075 g, 0,22 mmol) en EtOH (5,0 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (0,055, 0,66 mmol) seguido por $NH_2OH.HCl$ (0,045 g, 0,66 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 78°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el EtOH, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,038 g, 46%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 5,89 (s a, 2H), 6,76 (s a, 1H), 7,82 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,0 (s, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 375,15 (M+H) $^+$. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 258 nm): 90,12% (Rt = 4,97 min.).

Esquema 30: (a) MeI, NaH, THF (para II-A), 4-(2-cloroetil)morfolona, KOH, DMSO (para II-B), cloruro de N,N-dimetilaminoetil, HCl, KOH, DMSO (para II-C) y 1-Boc-3-bromometilpiperidina, KOH, DMOS, (para II-D); (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, triciclohexilfosfina, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF- H_2O .



Preparación de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (II-A)

A una disolución helada de 2-hidroxi-4-bromopiridina (1,0 g, 5,75 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,23 g, 5,75 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. seguido por la adición de yoduro de metilo (1,10 ml, 17,24 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado (0,99 g, 92%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,38 (s, 3H), 6,44 (dd, J= 2,0 y 7,20 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 2,0 Hz, 1H) y 7,69 (d, J= 7,20 Hz, 1H).

Preparación de 4-bromo-1-(2-morfolinoetil)piridin-2(1H)-ona (II-B)

A una disolución de 2-hidroxi-4-bromopiridina (0,10 g, 0,57 mmol) en DMSO (1,0 ml) se le añadió KOH (0,13 g, 2,29 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 min. a temperatura ambiente seguido por la adición de 4-(2-cloroetil)morfolona (0,13 g, 0,69 mmol). Entonces se agitó la mezcla de reacción a 45°C durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua a la reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 5%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,085 g, 52%). EM: 287,10 (M+H) $^+$.

Preparación de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (II-C)

A una disolución de 2-hidroxi-4-bromopiridina (0,10 g, 0,57 mmol) en DMSO (1,0 ml) se le añadió KOH (0,13 g, 2,29 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 min. a temperatura ambiente seguido por la adición de cloruro de N,N-dimetilaminoetil. HCl (0,098 g, 0,68 mmol). Entonces se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua a la reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se trituró el residuo con éter obteniendo el producto deseado (0,10 g, 72%). EM: 245,10 (M+H)⁺.

Preparación de 3-((4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (II-D)

A una disolución de 2-hidroxi-4-bromopiridina (0,10 g, 0,57 mmol) en DMSO (1,50 ml) se le añadió KOH (0,095 g, 1,70 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 min. a temperatura ambiente seguido por la adición de 1-Boc-3-bromometilpiperidina (0,16 g, 0,57 mmol). Entonces se agitó la mezcla de reacción a 45°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua a la reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,15 g, 95%). EM: 371,10 (M+H)⁺.

Preparación de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (III-A)

Se desgasificó una disolución de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona II-A (0,50 g, 2,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,74 g, 2,93 mmol) y KOAc (0,39 g, 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,090 g, 0,32 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,14 g, 0,13 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80-85°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 236,23 (M+H)⁺.

Preparación de 1-(2-morfolinoetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (III-B)

Se desgasificó una disolución de 4-bromo-1-(2-morfolinoetil)piridin-2(1H)-ona II-B (0,085 g, 0,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,089 g, 0,35 mmol) y KOAc (0,036 g, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,012 g, 0,04 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,015 g, 0,014 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 335,23 (M+H)⁺.

Preparación de 1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (III-C)

Se desgasificó una disolución de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona II-C (0,10 g, 0,41 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,12 g, 0,49 mmol) y KOAc (0,05 g, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,017 g, 0,06 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,021 g, 0,020 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 293,20 (M+H)⁺.

Preparación de 3-((2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (III-D)

Se desgasificó una disolución de 3-((4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo II-D (0,15 g, 0,40 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,122 g, 0,48 mmol) y KOAc (0,049 g, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,017 g, 0,06 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,021 g, 0,020 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 419,20 (M+H)⁺.

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-A): Ejemplo 61

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,20 g, 0,63 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona III-A (0,18 g, 0,75 mmol) y K_3PO_4 (0,20 g, 0,96 mmol) en DMF- H_2O (11,0 ml, 7:4) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,044 g, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,065 g, 30%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (quintete, J= 7,20 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 6,44 (d, J= 7,20 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 7,73 (d, J= 6,40 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 10,40 Hz, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 345,09 (M-H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 238 nm): 92,19% (Rt = 4,64 min.).

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-B): Ejemplo 62

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,05 g, 0,16 mmol), 1-(2-morfolinoetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona III-B (0,08 g, 0,22 mmol) y K_3PO_4 (0,05 g, 0,24 mmol) en DMF- H_2O (7,0 ml, 5:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,012 g, 0,017 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 95°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 5,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,020 g, 28%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,58 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,55 (t, J= 4,40 Hz, 4H), 4,03 (t, J= 6,40 Hz, 2H), 6,47 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,94 (d, J= 10,40 Hz, 1H) y 10,83 (s a, 1H). EM: 446,15 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 238 nm): 95,30% (Rt = 4,81 min.).

Preparación de 1-(6-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (IV-C): Ejemplo 63

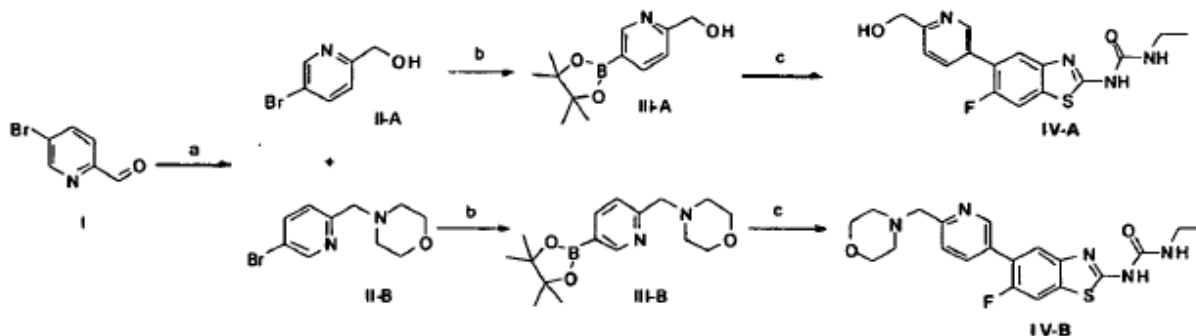
Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,12 g, 0,41 mmol), 1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona III-C (0,065 g, 0,21 mmol) y K_3PO_4 (0,13 g, 0,62 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,028 g, 0,041 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 9,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,037 g, 41%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,01 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 6,46 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,73 (s a, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,95 (d, J= 10,40 Hz, 1H) y 10,86 (s a, 1H). EM: 404,23 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 238 nm): 96,07% (Rt = 4,42 min.).

Preparación de 3-((4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-2,2'-dioxo-2H-1,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (IV-D): Ejemplo 64

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,15 g, 0,47 mmol), 3-((2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo III-D (0,39 g, 0,94 mmol) y K_3PO_4 (0,15 g, 0,26 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,033 g, 0,047 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,032 g, 11%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 6,49 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,95 (d, J= 10,80 Hz, 1H) y 10,85 (s a, 1H). CL-EM: 84,22% (Rt = 3,34 min.).

Esquema 31: (a) $Na(OAc)_3BH$, ácido acético glacial, morfolina, DCM, temperatura ambiente, 4 h; (b)

bis(pinacolato)diboro, KOAc, triciclohexilfosfina, Pd₂(dba)₃, 1,4-dioxano; (c) 1-5-(bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O.



5 Preparación de (5-bromopiridin-2-il)metanol (II-A) y 4-((5-bromopiridin-2-il)metil)morfolina (II-B)

A una disolución de 5-bromo-piridin-2-carbaldehído (0,30 g, 1,62 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió morfolina (0,10 g, 1,13 mmol) y ácido acético glacial (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min. seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,86 g, 4,05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se añadió agua y se extrajo la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice [100-200 M, compuesto II-A (0,21 g, 69%) eluido en EtOAc al 1,50%-hexano y compuesto II-B (0,12 g, 28%) eluido en EtOAc al 5%-hexano].

15 Preparación de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metanol (III-A)

Se desgasificó una disolución de (5-bromopiridin-2-il)metanol II-A (0,20 g, 1,06 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,32 g, 1,27 mmol) y KOAc (0,13 g, 1,59 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,045 g, 0,16 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,055 g, 0,053 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 236,20 (M+H)⁺.

25 Preparación de 4-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)morfolina (III-B)

Se desgasificó una disolución de 4-((5-bromopiridin-2-il)metil)morfolina II-B (0,10 g, 0,39 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,12 g, 0,47 mmol) y KOAc (0,048 g, 0,59 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,017 g, 0,05 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,02 g, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 8 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 305,20 (M+H)⁺.

35 Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-A): Ejemplo 65

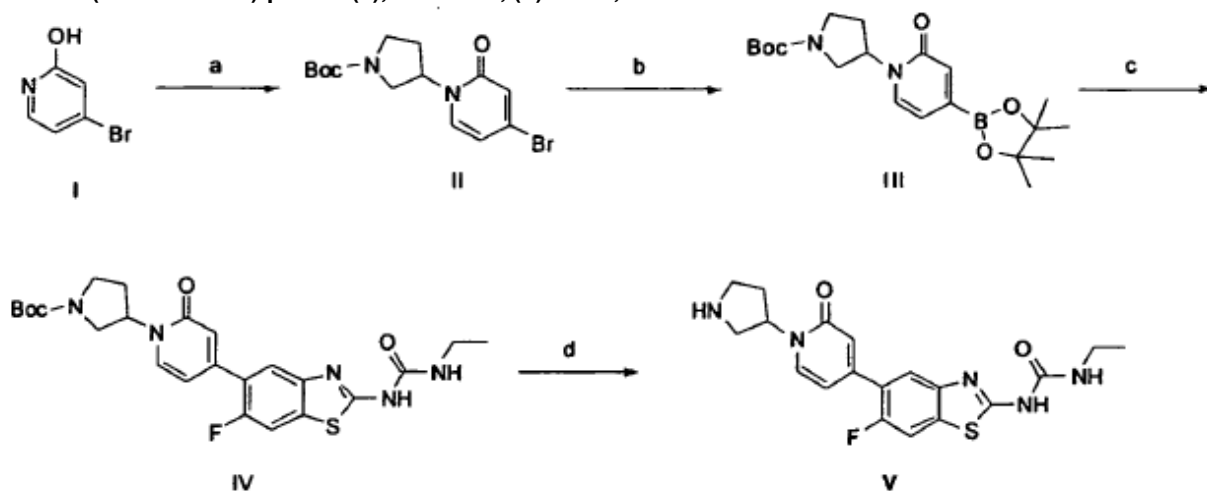
Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,10 g, 0,31 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metanol III-A (0,15 g, 0,63 mmol) y K₃PO₄ (0,13 g, 0,62 mmol) en DMF-H₂O (6,0 ml, 4:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,022 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,80%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,050 g, 46%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,63 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,49 (t, J= 5,60 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 7,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,68 (s, 1H) y 10,79 (s a, 1H). EM: 347,17 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 248 nm): 96,75% (Rt = 4,75 min.).

50 Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV-B): Ejemplo 66

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,07 g, 0,22 mmol), 4-((5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)morfolina III-A (0,134 g, 0,44 mmol) y K_3PO_4 (0,094 g, 0,44 mmol) en DMF-H₂O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,014 g, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 5,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,007 g, 8%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,45 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 6,71 (s a, 1H), 7,57 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,93-8,0 (m, 2H), 8,70 (s, 1H) y 10,80 (s a, 1H). EM: 416,24 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 249 nm): 92,05% (Rt = 5,35 min.).

Esquema 32: (a) 1-Boc-3-hidroxi-pirrolidina, trifenilfosfina, DIAD, THF; (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, triciclohexilfosfina, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K_3PO_4 , diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF-H₂O; (d) HCl-1,4-dioxano.



Preparación de 3-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (II)

A una disolución helada de trifenilfosfina (0,17 g, 0,63 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió DIAD (0,12 ml, 0,63 mmol) y se agitó la disolución resultante a la misma temperatura durante 15 min. tras lo cual se formó un precipitado amarillo. Entonces se añadió 1-Boc-3-hidroxi-pirrolidina (0,10 g, 0,53 mmol) a la mezcla de reacción y se permitió que se agitara durante 20 min. seguido por la adición de 4-bromo-2-hidroxi-piridina (0,093 g, 0,53 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 0,5%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,20 g, rendimiento cuantitativo). EM: 343,10 (M+H)⁺.

Preparación de 3-(2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (III)

Se desgasificó una disolución de 3-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,58 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,29 g, 1,16 mmol) y KOAc (0,17 g, 1,74 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,025 g, 0,87 mmol) y tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (0,053 g, 0,058 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 391,20 (M+H)⁺.

Preparación de 3-(4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzotiazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (IV)

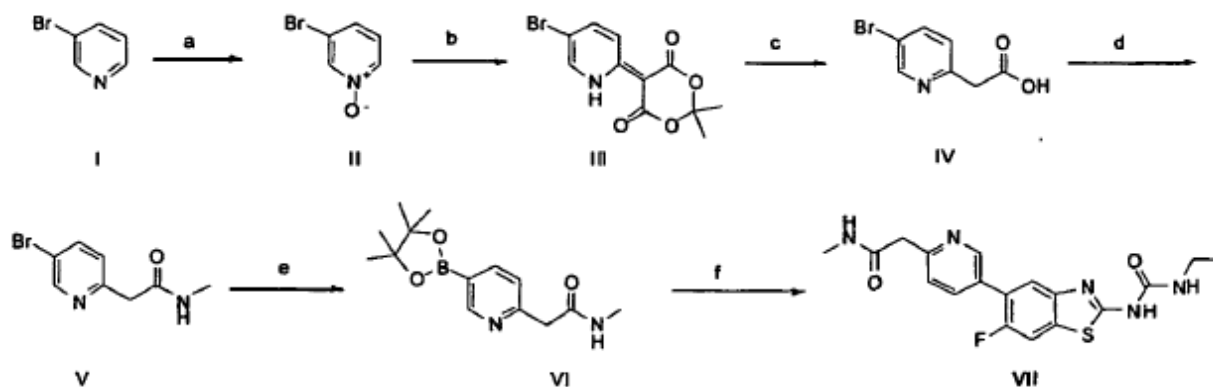
Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,07 g, 0,31 mmol), 3-(2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,24 g, 0,62 mmol) y K_3PO_4 (0,13 g, 0,62 mmol) en DMF-H₂O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,022 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con

nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,50%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,056 g, 36%). EM: 502,20 (M+H)⁺.

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-oxo-1-(pirrolidin-3-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (V): Ejemplo 67

Se agitó una disolución de 3-(4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,055 g, 0,11 mmol) en HCl-1,4-dioxano (3,0 ml) durante 30 min. a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con éter obteniendo el producto deseado (0,01 g, 45%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 6,85 (s a, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,79 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 10,80 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 5,20 Hz, 1H), 9,13 (s a, 1H) y 10,90 (s a, 1H). CL-EM: 402,09 (86,80%).

Esquema 33: (a) m-CPBA, DCM; (b) ácido de Meldrum, anhídrido acético; (c) HCl. conc. 80°C, (d) metilamina, HOBT, EDC.HCl; (e) Pd₂(dba)₃, triciclohexilfosfina, KOAc, 1,4-1,4-dioxano, 80°C, 8-10 h; (f) 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea, K₃PO₄, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF-H₂O.



Síntesis hasta el producto intermedio IV: [(Ácido 5-bromo-piridin-2-il)-acético]

Según la ref.: Tetrahedron, 53, 24,1997, 8257-8268.

Preparación de [2-(5-bromo-piridin-2-il)-N-metil-acetamida] (V)

A una suspensión de ácido (5-bromo-piridin-2-il)-acético (0,87 g, 4,0 mmol) en THF (12 ml) se le añadió HOBT (0,74 g, 4,8 mmol) y EDC.HCl (0,85 g, 4,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 15-20 min. a temperatura ambiente seguido por la adición gota a gota de metilamina (2,0 M en THF, 4,05 ml, 8,0 mmol). Entonces continuó agitándose la mezcla resultante durante 6-7 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Se purificó el residuo en bruto sobre sílice (60-120 M, MeOH al 2,50%-DCM) obteniendo el compuesto sólido de color amarillo claro (0,25 g, 27%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,58 (d, J= 4,80 Hz, 3H), 3,57 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,96 (d, J= 2,40 Hz y 8,40 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H) y 8,58 (d, J= 2,40 Hz, 1H). EM: 229,11 (M+H)⁺.

Preparación de N-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-acetamida (VI)

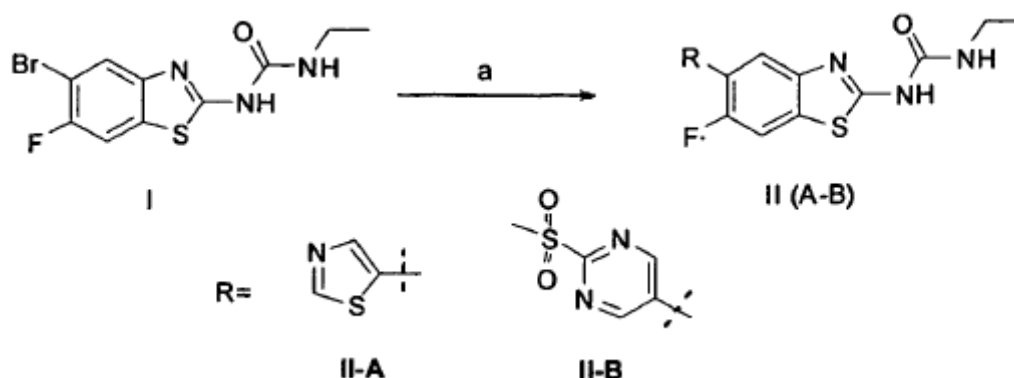
Se desgasificó una disolución de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-N-metil-acetamida] (0,5 g, 0,22 mmol) en 1,4-1,4-dioxano mediante burbujeo de nitrógeno durante 15-20 min. seguido por la adición secuencial de Pd₂(dba)₃ (0,01 g, 0,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,06 g, 0,24 mmol), triciclohexilfosfina (0,007 g 0,03 mmol) y acetato de potasio (0,03 g, 0,033 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante 15-20 min. y luego se calentó hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de Celite. Se secó el filtrado sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se lavó con hexano. Se usó el compuesto oleoso en bruto (60 mg) adicionalmente sin purificación. EM: 277,26 (M+H)⁺.

Preparación de 2-[5-[2-(3-etil-ureido)-6-fluoro-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il]-N-metil-acetamida (VII): Ejemplo 68

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,07 g, 0,22 mmol), N-metil-2-[5-

(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il)-acetamida VI (0,122 g, 0,44 mmol) y K_3PO_4 (0,094 g, 0,44 mmol) en DMF- H_2O (8,0 ml, 5:3) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,016 g, 0,022 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 4%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,006 g, 7%). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,09 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 2,60 (d, J= 3,60 Hz, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 6,73 (s a, 1H), 7,45 (d, J= 8,00 Hz, 1H), 7,77 (d, J=6,40 Hz, 1H), 7,96 (d, J=9,20 Hz, 2H), 8,08 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H) y 10,81 (s a, 1H). EM: 388,21 (M+ H^+). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 249 nm): 97,02% (Rt = 4,69 min.).

Esquema 34: (a) 5-(Tributilestannil)triazol (para II-A) y 2-(metilsulfonil)-6-(tributilestannil)pirimidina (para II-B), Pd(PPh $_3$) $_4$, DMF.



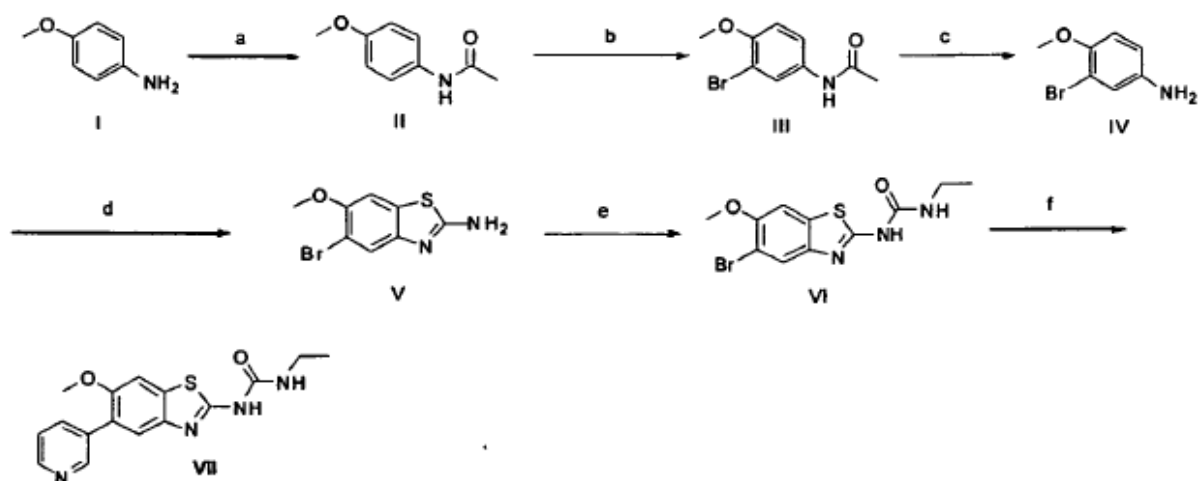
Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (II-A): Ejemplo 69

A una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,10 g, 0,31 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadió 5-(tributilestannil)triazol (0,18 g, 0,47 mmol) y se desgasificó la disolución resultante purgando con nitrógeno durante 15 min. seguido por la adición de Pd(PPh $_3$) $_4$ (0,036 g, 0,03 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 15 min. y luego se calentó hasta 100°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,0%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,033 g, 33%). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,72 (s a, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 9,19 (s, 1H) y 10,82 (s a, 1H). EM: 323,13 (M+ H^+). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 262 nm): 88,55% (Rt = 5,18 min.).

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (II-B): Ejemplo 70

A una disolución de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,06 g, 0,19 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadió 2-(metilsulfonil)-5-(tributylestannil)pirimidina (0,13 g, 0,28 mmol) y se desgasificó la disolución resultante purgando con nitrógeno durante 15 min. seguido por la adición de Pd(PPh $_3$) $_4$ (0,022 g, 0,019 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 15 min. y luego se calentó hasta 100°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (230-400 M, MeOH al 1,60%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,007 g, 10%). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 6,72 (s a, 1H), 8,03 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 10,40 Hz, 1H), 9,34 (s, 2H) y 10,86 (s a, 1H). EM: 393,95 (M+ H^+). CL-EM: 395,99 (M+ H^+), 90,39%.

Esquema 35: (a) Et $_3$ N, cloruro de acetilo, DCM; (b) Br $_2$, AcOH, 65°C; (c) EtOH, HCl, 80°C; (d) (i) tiocianato de amonio, (ii) Br $_2$, AcOH; (e) isocianato de etilo, 1,4-dioxano, 80°C; (f) ácido piridin-3-borónico, PdCl $_2$ (dppf); K_3PO_4 , 1,4-dioxano, MeOH.



Preparación de N-(4-metoxifenil)acetamida (II)

- 5 A una disolución helada de p-anisidina (25 g, 203,0 mmol) en DCM (300,0 ml) se le añadió trietilamina (90,0 ml, 609,0 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 15 min. Entonces se añadió cloruro de acetilo (23,0 ml, 304,50 mmol) y continuó agitándose la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado (30,0 g, 90%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,99 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,86 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,80 Hz, 2 H) y 9,77 (s a, 1H).

Preparación de N-(3-bromo-4-metoxifenil)acetamida (III)

- 15 A una disolución de N-(4-metoxifenil)acetamida II (7,50 g, 45,40 mmol) en ácido acético (50 ml) se le añadió una disolución de Br₂ (4,70 ml, 90,80 mmol) en ácido acético (10,0 ml). Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 65°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el ácido acético, se enfrió el residuo hasta 0°C y luego se basificó con NH₃ acuoso hasta pH 12 seguido por extracción con EtOAc (2 x 500,0 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (60-120 M, EtOAc al 25-30%-hexano) obteniendo el producto deseado (5,0 g, 45%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,0 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,06 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 2,40 y 8,80 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 2,40 Hz, 1H) y 9,92 (s a, 1H). EM: 244,15 (M+H)⁺.

Preparación de 3-bromo-4-metoxianilina (IV)

- 25 A una disolución de N-(3-bromo-4-metoxifenil)acetamida III (5,0 g, 20,50 mmol) en EtOH (40,0 ml) se le añadió HCl concentrado (20,0 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 4-5 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el EtOH y se enfrió el residuo hasta 0°C seguido por basificación con NH₃ acuoso hasta pH 12 y extracción con EtOAc (2 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado (3,56 g, 87%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,67 (s, 3H), 4,88 (s a, 2H), 6,54 (dd, J= 2,40 y 8,40 Hz, 1H) y 6,80 (m, 2H). EM: 202,17 (M+H)⁺.

Preparación de 5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (V)

- 35 A una disolución de 3-bromo-4-metoxianilina IV (2,0 g, 9,90 mmol) en AcOH (25,0 ml) se le añadió tiocianato de amonio (3,80 g, 49,50 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C seguido por la adición de una disolución de Br₂ (0,60 ml, 11,0 mmol) en AcOH (10,0 ml). Entonces se permitió que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el AcOH y se enfrió el residuo hasta 0°C seguido por basificación con NH₃ acuoso hasta pH 12 y extracción con EtOAc (2 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado (2,0 g, 78%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,80 (s, 3H), 7,41 (s a, 2H), 7,49 (s, 1H) y 7,50 (s, 1H).

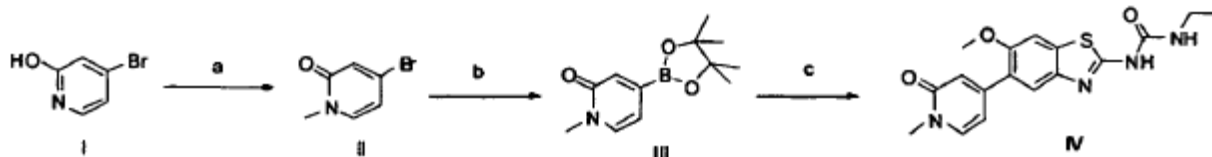
Preparación de 1-(5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (VI)

A una disolución de 5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina V (2,0 g, 7,72 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) se le añadió isocianato de etilo (3,0 ml, 38,60 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el 1,4-dioxano seguido por codestilación con n-hexano (2 veces). Entonces se agitó el residuo con agua a 90°C durante 2 h seguido por filtración obteniendo el producto deseado que se lavó adicionalmente con agua caliente y luego se secó. Se lavó finalmente el residuo con éter obteniendo el producto deseado (2,10 g, 83%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,07 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,17 (quintete, J= 6,80 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,65 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H) y 10,67 (s a, 1H). EM: 330,08 (M+H)⁺.

10 Preparación de 1-etil-3-(6-metoxi-5-(piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (VII): Ejemplo 71

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea VI (0,20 g, 0,60 mmol), ácido piridin-3-borónico (0,11 g, 0,90 mmol) y K₃PO₄ (0,20 g, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano-MeOH (8,0 ml, 5:3) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)m, en complejo con diclorometano (0,05 g, 0,06 mmol), a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2-3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3-4%-DCM) obteniendo el producto deseado que se lavó finalmente con una mezcla de DCM al 50%-éter produciendo 0,09 g (45%) del producto. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (quintete, J= 6,80 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,67 (s a, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,53 (d, J= 3,60 z, 1H), 8,70 (s, 1H) y 10,62 (s a, 1H). EM: 329,23 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 246 nm): 99,29% (Rt = 4,95 min.).

25 **Esquema 36: (a) MeI, NaH, THF; (b) bis(pinacolato)diboro, KOAc, triciclohexilfosfina, Pd₂(dba)₃, 1,4-dioxano; (c) 1-(5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea, K₃PO₄, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), DMF, H₂O.**



30 Preparación de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (II)

A una disolución helada de 2-hidroxi-4-bromopiridina (1,0 g, 5,75 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,23 g, 5,75 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. seguido por la adición de yoduro de metilo (1,10 ml, 17,24 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado (0,99 g, 92%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,38 (s, 3H), 6,44 (dd, J= 2,0 y 7,20 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 2,0 Hz, 1H) y 7,69 (d, J= 7,20 Hz, 1H).

40 Preparación de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (III)

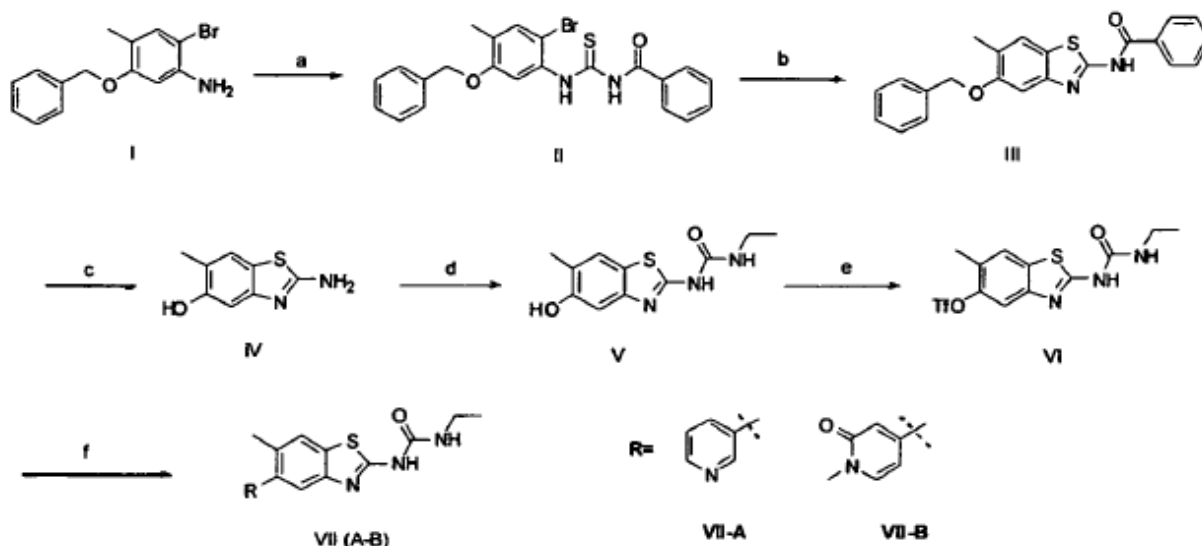
Se desgasificó una disolución de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona II (0,50 g, 2,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,74 g, 2,93 mmol) y KOAc (0,39 g, 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,090 g, 0,32 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,14 g, 0,13 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80-85°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 236,23 (M+H)⁺.

50 Preparación de 1-etil-3-(6-metoxi-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (IV): Ejemplo 72

Se desgasificó una disolución de 1-(5-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea (0,10 g, 0,30 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona III (0,08 g, 0,33 mmol) y K₃PO₄ (0,10 g, 0,45 mmol) en DMF-H₂O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,02 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre

gel de sílice (100-200 M, MeOH al 3-4%-DCM) obteniendo el producto deseado que se lavó finalmente con una mezcla de DCM al 50%-éter produciendo 0,018 g (16%) del producto. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,21 (quintete, J= 6,80 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,39 (dd, J= 1,60 y 6,80 Hz, 1H), 6,48 (d, J= 1,20 Hz, 1H), 6,67 (s a, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,67 (m, 2H) y 10,64 (s a, 1H). EM: 359,20 (M+H) $^+$. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 237 nm): 94,71% (Rt = 4,52 min.).

Esquema 37: (a) Isocianato de benzoilo, acetona; (b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppf, KO^tBu , 1,4-dioxano, 80°C, 20 h; (c) H_2SO_4 conc. al 70%, 140°C, 1 h; (d) isocianato de etilo, 1,4-dioxano, 70°C, 8-10 h (e) N-feniltriflimida, DIPEA, DMF; (f) ácido piridin-3-borónico (para VII-A), K_3PO_4 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 1,4-dioxano:metanol, 80°C, 2 h o bis(neopentilglicolato)diboro, KOAc, DMSO, 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 80°C, 16 h.



Preparación de 1-benzoil-3-(5-benciloxi-2-bromo-4-metil-fenil)-tiourea (II)

A una disolución de 5-benciloxi-2-bromo-4-metil-fenilamina (0,50 g, 1,71 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (0,28 ml, 2,08 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min. a la misma temperatura. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación la acetona, se agitó el residuo sólido en hexano durante 5-10 min. y luego se filtró obteniendo el producto deseado como un sólido de color blanco (0,70 g, 88%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (t, J= 7,20 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 7,60 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,0 (d, J= 7,20 Hz, 2H), 11,81 (s a, 1H) y 12,59 (s a, 1H).

Preparación de N-(5-benciloxi-6-metil-benzotiazol-2-il)-benzamida (III)

A una disolución de 1-benzoil-3-(5-benciloxi-2-bromo-4-metil-fenil)-tiourea II (1,0 g, 2,20 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió secuencialmente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,12 g, 0,12 mmol), dppf (0,07 g, 0,12 mmol) y KO^tBu (0,75 g, 3,30 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 6 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc al 20%-hexano) obteniendo el producto deseado (0,50 g, 61%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,31 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,60 Hz, 2H) y 12,77 (s a, 1H). EM: 375,19 (M+H) $^+$.

Preparación de 2-amino-6-metil-benzotiazol-5-ol (IV)

A una disolución helada de N-(5-benciloxi-6-metil-benzotiazol-2-il)-benzamida (0,60 g, 1,60 mmol) se le añadió H_2SO_4 ac. al 70% (5-6 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 140°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se basificó la mezcla de reacción con disolución ac. de Na_2CO_3 (pH 10) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con disolución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron obteniendo el producto deseado como un sólido de color blanco (0,20 g, 70%). EM: 181,16 (M+H) $^+$.

Preparación de 1-etil-3-(5-hidroxi-6-metil-benzotiazol-2-il)-urea (V)

A la disolución de 2-amino-6-metil-benzotiazol-5-ol (0,20 g, 1,11 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió isocianato de etilo (0,13 ml, 1,68 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante hasta 60-65°C durante 16 h.

Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el 1,4-dioxano y se coevaporó con hexano (dos veces). Se trató el residuo sólido con agua hasta 60-70°C durante 2-4 h. Se separó por filtración el sólido resultante y se secó a vacío obteniendo el compuesto sólido de color blanco (0,17 g, 61%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,07 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 6,68 (s a, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 9,33 (s, 1H) y 10,43 (s a, 1H), EM: 252,18 (M+H⁺).

Preparación de trifluorometanosulfonato de 2-(3-etilureido)-6-metilbenzo[d]tiazol-5-ilo (VI)

A una disolución de 1-etil-3-(5-hidroxi-6-metil-benzotiazol-2-il)-urea (0,185 g, 0,74 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIPEA (0,22 ml, 1,21 mmol) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 5 min. seguido por la adición en porciones de N-feniltriflimida (0,36 g, 0,99 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se extinguió la mezcla de reacción con agua fría y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta la sequedad. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 1,5%-DCM) obteniendo el producto deseado como un compuesto sólido de color blanco (0,10 g, 38%). EM: 384,1 (M+H⁺).

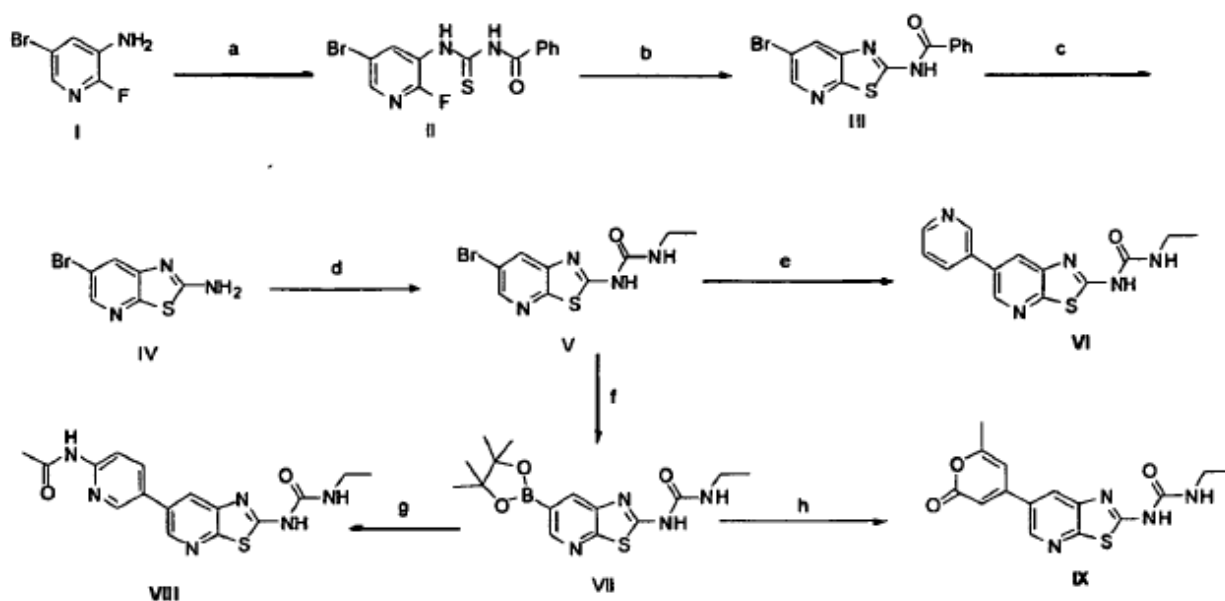
Preparación de 1-etil-3-(6-metil-5-(piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (VII-A): Ejemplo 73

A una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-(3-etilureido)-6-metilbenzo[d]tiazol-5-ilo VI (0,08 g, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano:MeOH (8,0 ml, 5:3) se le añadió ácido piridin-3-borónico (0,03 g, 0,25 mmol) y fosfato de potasio (0,05 g, 0,25 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Se desgasificó la mezcla resultante durante 15 min. seguido por la adición de PdCl₂(dppf) (0,025 g, 0,03 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción con metanol y se filtró a través de un lecho de Celite. Se eliminó por destilación el filtrado, se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,5%-DCM) obteniendo el producto deseado como un sólido de color blanquecino (0,015 g, 23%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,70 (s a, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,59 (s, 1H) y 10,70 (s a, 1H). EM: 313,15 (M+H⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 220 nm): 90,14% (Rt = 5,22 min.).

Preparación de 1-etil-3-(6-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea (VII-B): Ejemplo 74

A una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-(3-etilureido)-6-metilbenzo[d]tiazol-5-ilo VI (0,122 g, 0,32 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió KOAc (0,09 g, 0,95 mmol) y bis(neopentilglicolato)diboro (0,15 g, 0,64 mmol) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla resultante mediante nitrógeno durante 15-20 min. seguido por la adición de PdCl₂.dppf (0,03 g, 0,03 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante 15-20 min. y luego se calentó hasta 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente seguido por la adición de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,12 g, 0,64 mmol) y Cs₂CO₃ (0,16 g, 3,7 M en H₂O). Se desgasificó la mezcla resultante durante 10-15 min. seguido por la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 0,03 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 15-20 min. y se calentó finalmente hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2-2,5%-DCM) obteniendo el producto deseado como un sólido de color blanco (0,025 g, 24%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 6,27 (dd, J=1,60 y 6,80 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,74 (d, J= 6,80 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H) y 10,71 (s a, 1H). EM: 343,18 (M+H⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 2,1 x 100 mm, 237 nm): 98,53% (Rt = 4,65 min.).

Esquema 38: (a) Isotiocianato de benzoílo, acetona, temperatura ambiente, 30 min.; (b) NaOH-THF; (c) H₂SO₄ al 70%, 100°C, 45 min.; (d) isocianato de etilo, 1,4-dioxano; (e) ácido piridin-3-borónico, K₃PO₄, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF-H₂O; (f) bis(pinacolato)diboro, KOAc, triciclohexilfosfina, Pd₂(dba)₃, 1,4-dioxano; (g) N-(5-bromopiridin-2-il)acetamida, K₃PO₄, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF-H₂O; (h) 4-bromo-6-metil-2H-piran-2-ona, K₃PO₄, PdCl₂(dppf), DMF-H₂O, 80°C, 16 h.



Preparación de N-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-ilcarbamotioil)benzamida (II)

5 A una disolución de 3-amino-5-bromo-2-fluoropiridina (1,0 g, 5,23 mmol) en acetona (15,0 ml) se le añadió isotiocianato de benzoílo (0,85 ml, 6,25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó la acetona a presión reducida y se lavó el residuo con hexano y se filtró obteniendo el producto deseado (1,68 g, 91%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,55 (t, J= 7,60 Hz, 2H), 7,68 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 8,0 (d, J= 7,60 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,84 (dd, J= 2,0 y 8,40 Hz, 1H), 12,03 (s a, 1H) y 12,60 (s a, 1H).

Preparación de N-(6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida (III)

15 A una disolución helada de N-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-ilcarbamotioil) benzamida II (1,80 g, 5,08 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió una disolución de NaOH (1,0 g, 22,0 mmol, disuelta en 10,0 ml de H₂O). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado (1,60 g, 95%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,42 (m, 3H), 7,82 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H) y 8,18 (d, J= 2,0 Hz, 1H).

Preparación de 6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (IV)

25 Se calentó una disolución de N-(6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida III (2,0 g, 5,98 mmol) en H₂SO₄ al 70% (10,0 ml) hasta 140°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado, se basificó con disolución acuosa de NaOH al 30% hasta pH 8,0 y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el producto deseado (1,34 g, 98%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,85 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s a, 2H) y 8,18 (d, J= 2,0 Hz, 1H).

Preparación de 1-(6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-etilurea (V)

35 A una disolución de 6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina IV (1,30 g, 5,55 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) se le añadió isocianato de etilo (2,19 ml, 27,07 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 8 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se eliminó por destilación el 1,4-dioxano seguido por codestilación con n-hexano (2 veces). Entonces se agitó el residuo con agua a 90°C durante 2 h seguido por filtración obteniendo el producto deseado que se lavó adicionalmente con agua caliente y luego se secó. Se lavó finalmente el residuo con éter obteniendo el producto deseado (1,40 g, 83%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (quintete, J= 7,20 Hz, 2H), 6,76 (s a, 1H), 8,24 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J= 2,0 Hz, 1H) y 11,05 (s a, 1H).

Preparación de 1-etil-3-(6-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)urea (VI): Ejemplo 75

Se desgasificó una disolución de 1-(6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-etilurea (0,05 g, 0,17 mmol), ácido piridin-3-

borónico (0,025 g, 0,20 mmol) y K_3PO_4 (0,053 g, 0,25 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,012 g, 0,016 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,40%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,003 g (7%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,22 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 1,60 Hz, 1H), 8,63 (d, J= 5,20 Hz, 1H), 8,72 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J= 1,60 Hz, 1H) y 10,97 (s a, 1H). EM: 300,11 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 245 nm): 97,04% (Rt = 4,40 min.).

Preparación de 1-etil-3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiазolo [5,4-b]piridin-2-il)urea (VII)

Se desgasificó una disolución de 1-(6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-etilurea V (0,20 g, 0,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,38 g, 1,32 mmol) y KOAc (0,164 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió triciclohexilfosfina (0,03 g, 0,10 mmol) y tris(dibencilideno)acetato de paladio(0) (0,06 g, 0,066 mmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo mediante nitrógeno durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80-85°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado consiguiendo el residuo en bruto que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 349,23 (M+H)⁺.

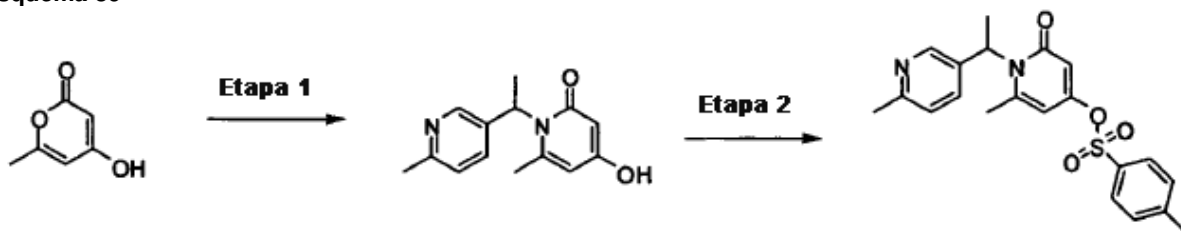
Preparación de N-(5-(2-(3-etilureido)tiазolo[5,4-b]piridin-6-il)piridin-2-il) acetamida (VIII): Ejemplo 76

Se desgasificó una disolución de N-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (0,06 g, 0,28 mmol), 1-etil-3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiазolo [5,4-b]piridin-2-il)urea (0,15 g, 0,42 mmol) y K_3PO_4 (0,18 g, 0,84 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,03 g, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 2,80%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,007 g (5%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 8,17-8,28 (m, 3H), 8,71 (d, J= 1,60 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,72 (s, 1H) y 10,96 (s a, 1H). EM: 357,15 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 238 nm): 89,81% (Rt = 4,37 min.).

Preparación de 1-etil-3-(6-(6-metil-2-oxo-2H-piran-4-il)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)urea (IX): Ejemplo 77

Se desgasificó una disolución de 4-bromo-6-metil-2H-piran-2-ona (0,055 g, 0,30 mmol), 1-etil-3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiазolo [5,4-b]piridin-2-il)urea (0,15 g, 0,42 mmol) y K_3PO_4 (0,185 g, 0,87 mmol) en DMF- H_2O (5,0 ml, 3:2) purgando con nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en complejo con diclorometano (0,021 g, 0,028 mmol), a la mezcla de reacción seguido por desgasificación con nitrógeno durante otros 15 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización mediante CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada seguido por extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (100-200 M, MeOH al 4,20%-DCM) obteniendo el producto deseado (0,032 g (33%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,11 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,21 (quintete, J= 7,20 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H) y 11,07 (s a, 1H). EM: 331,10 (M+H)⁺. Pureza mediante HPLC cualitativa (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm, 261 nm): 96,37% (Rt = 4,72 min.).

Esquema 39



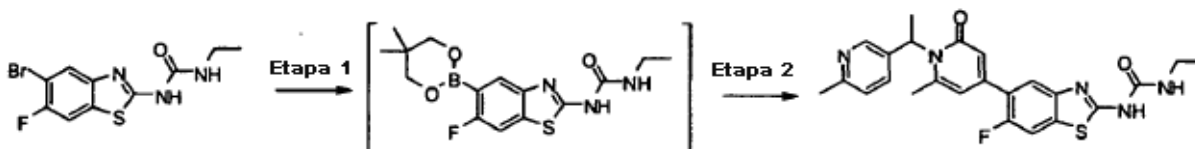
Preparación de 4-hidroxi-6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-1H-piridin-2-ona (etapa 1)

Se hirvió una mezcla agitada de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (1,394 g, 11,1 mmol) y 1-(6-metil-piridin-3-il)-etilamina (1,806 g, 13,3 mmol) en agua (18 ml) a reflujo durante 65 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se eliminó el sobrenadante líquido por decantación dejando un residuo semisólido oscuro. Esto se trituró con acetato de etilo dando 4-hidroxi-6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-1H-piridin-2-ona como un sólido de color gris (475 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM m/z 245 [M+H]⁺ Rt=1,21 min.

Preparación de éster 6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (etapa 2)

Se trató una mezcla agitada del producto de la etapa 1 (475 mg, 1,947 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (371 mg, 1,947 mmol) en diclorometano anhidro (16 ml) con trietilamina anhidra (0,81 ml, 5,839 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (100 ml) seguido por salmuera (100 ml) y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo dando éster 6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (609 mg) como una goma incolora que solidificó dejándola estar. CL-EM m/z 399[M+H]⁺ Rt=2,10 min.

Esquema 40



Preparación de 1-[5-(5,5-dimetil-1,3,2)dioxaborinan-2-il]-6-fluoro-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea (etapa 1)

Se purgó una mezcla agitada de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (100 mg, 0,314 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (70 mg, 0,314 mmol), acetato de potasio (91 mg, 0,952 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), en complejo (26 mg, 0,0314 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4,1 ml) con nitrógeno durante 15 minutos. Se selló el vaso de reacción y se calentó a 80°C durante 3 h.

Preparación de 1-etil-3-(6-fluoro-5-{6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-benzotiazol-2-il)-urea (etapa 2): Ejemplo 78

Se enfrió la mezcla de reacción de la etapa 1 hasta temperatura ambiente. Se añadió éster 6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (125 mg, 0,314 mmol) seguido por disolución acuosa de carbonato de cesio (3,7 M, 0,12 ml, 0,470 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), en complejo (26 mg, 0,0314 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 minutos, se selló y se calentó a 80°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se secaron (MgSO₄). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida eluyendo primero con acetato de etilo y luego con del 0 al 5% de amoníaco metanólico 7 N en diclorometano dando 1-etil-3-(6-fluoro-5-{6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-benzotiazol-2-il)-urea (ejemplo 78) como un sólido de color marrón claro (30 mg). CL-EM m/z 466[M+H]⁺ Rt=2,65 min.

Esquema 41

Preparación de 4-bromo-1-(3-metoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-piridin-2-ona

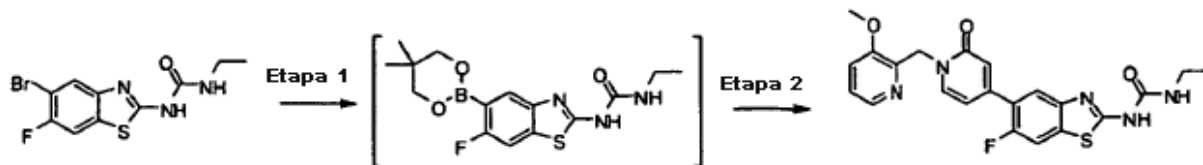


Se agitaron (3-metoxi-piridin-2-il)-metanol (227 mg, 1,63 mmol), 2-hidroxi-4-bromopiridina (282 mg, 1,63 mmol) y trifetilfosfina (416 mg, 1,63 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (242 mg, 1,63 mmol) a 0°C entonces se permitió que la reacción alcanzara temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la porción acuosa con diclorometano (2x10 ml) y se combinaron las porciones orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida eluyendo primero con el 0-100% de acetato de etilo en gasolina

y luego el 10% de amoniaco metabólico 7 N en diclorometano dando la 4-bromo-1-(3-metoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-piridin-2-ona en un 57% de pureza contaminada con un 23% de 2-hidroxi-4-bromopiridina y un 20% de óxido de trifenilfosfina mediante CL-EM (340 mg). Se usó el producto directamente en la siguiente etapa. CL-EM m/z 297[M+H]⁺ Rt=2,05 min.

5

Esquema 42



Preparación de 1-[5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-6-fluoro-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea (etapa 1)

10

Se purgó una mezcla agitada de 1-(5-bromo-6-fluoro-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (100 mg, 0,314 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (70 mg, 0,314 mmol), acetato de potasio (91 mg, 0,952 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), en complejo (26 mg, 0,0314 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4,1 ml) con nitrógeno durante 15 minutos. Se selló el vaso de reacción y se calentó a 80°C durante 3 h.

15

Preparación de 1-etil-3-{6-fluoro-5-[1-(3-metoxi-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-benzotiazol-2-il}-urea (etapa 2): Ejemplo 79

20

Se enfrió la mezcla de reacción de la etapa 1 hasta temperatura ambiente. Se añadió la mezcla que contenía 4-bromo-1-(3-metoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-piridin-2-ona (114 mg) seguido por disolución acuosa de carbonato de cesio (3,7 M, 0,25 ml, 0,930 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), en complejo (26 mg, 0,0314 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 minutos, se selló y se calentó a 80°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (12 ml) y se extrajo con diclorometano (3x12 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se trituró el producto en bruto en diclorometano-metanol (9:1) y se recogió el sólido resultante mediante filtración dando 1-etil-3-{6-fluoro-5-[1-(3-metoxi-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-benzotiazol-2-il}-urea (ejemplo 79) (10 mg) como un sólido de color blanco. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida eluyendo con del 0 al 5% amoniaco metabólico 7 N en diclorometano dando 8 mg adicionales de producto como un sólido de color blanco. CL-EM m/z 454[M+H]⁺ Rt=2,64 min.

30

DATOS BIOLÓGICOS

Pruebas de concentración inhibitoria mínima (MIC)

35

Se sometieron a prueba los compuestos de esta invención para determinar la actividad antimicrobiana mediante pruebas de sensibilidad en medios líquidos o sólidos. Se determinaron las MIC para los compuestos frente a cada cepa mediante el método de microdilución en caldo o dilución en agar según las directrices de los Clinical Laboratories and Standards Institute, anteriormente el National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard-Séptima Edición. Documento M7-A7. CLSI, Wayne, Pa, 2006; Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Sexta Edición. Documento M11-A6. CLSI, Wayne, Pa, 2004).

45

Se encontró que los compuestos de la invención actual tenían actividad antimicrobiana en los ensayos de MIC descritos anteriormente.

Ensayo de ATPasa de girasa

50

La girasa convierte el ATP en ADP y fosfato inorgánico. El fosfato liberado puede detectarse mediante la adición de disolución de verde de malaquita y medirse monitorizando el aumento en la absorbancia a 600 nm.

55

El ensayo de ATPasa se lleva a cabo en un tampón que contiene disolución de enzima girasa 4,8 µg/ml (complejo A₂B₂ de *Escherichia coli*), ADNcs 0,08 µg/ml, Tris 35 mM pH 7,5, KCl 24 mM, MgCl₂ 2 mM, glicerol al 6,5%, DTT 2 mM, espermidina 1,8 mM, BSA 0,5 mg/ml y de DMSO al 5% que contiene el inhibidor. Se comienza la reacción añadiendo ATP hasta una concentración final de 1 mM y se permite incubar a 30°C durante 60 minutos. Se detiene la reacción añadiendo 200 µl de disolución de verde de malaquita (verde de malaquita al 0,034%, molibdato de amonio 10 mM, HCl 1 M, etanol al 3,4%, Tween 20 al 0,01%). Se permite que se desarrolle el color durante 5 minutos y se mide la absorbancia a 600 nm de manera espectrofotométrica. Se determinan los valores de Cl₅₀ a partir de las lecturas de absorbancia usando controles sin compuesto y sin enzima.

60

Se encontró que todos los compuestos de ejemplo anteriores de la presente invención inhiben el ensayo de ATPasa de girasa descrito anteriormente, con concentraciones inhibitorias al 50% (CI₅₀) inferiores a 0,75 micromolar.

- 5 Todos los ejemplos inhibieron el crecimiento de las bacterias. La tabla 1 muestra el valor de MIC para cada ejemplo frente a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 en el ensayo de MIC descrito anteriormente. Ejemplos con actividad "C" demuestran MIC de 2-16 µg/ml. Ejemplos con actividad "B" demuestran MIC de 0,25-1 µg/ml. Ejemplos con actividad "A" demuestran MIC <0,25 µg/ml.

10 Tabla 1. MIC frente a *Enterococcus faecalis*

Ejemplo número	Actividad	Ejemplo número	Actividad	Ejemplo número	Actividad	Ejemplo número	Actividad
1	B	21	C	41	C	61	B
2	C	22	C	42	C	62	B
3	B	23	C	43	B	63	C
4	B	24	C	44	A	64	B
5	C	25	B	45	B	65	B
6	C	26	C	46	B	66	C
7	c	27	C	47	C	67	C
8	C	28	C	48	B	68	C
9	c	29	C	49	B	69	C
10	C	30	B	50	C	70	C
11	C	31	B	51	C	71	B
12	C	32	C	52	B	72	B
13	C	33	B	53	C	73	C
14	C	34	B	54	C	74	B
15	C	35	B	55	B	75	C
16	C	36	C	56	C	76	C
17	C	37	C	57	C	77	C
18	C	38	B	58	B	78	B
19	B	39	C	59	B	79	A
20	B	40	B	60	B		

También se sometieron a prueba algunos de los compuestos de ejemplo para determinar la actividad frente a otras especies bacterianas. Por ejemplo, la tabla 2 muestra las MIC del ejemplo 3 frente a diversas especies bacterianas. La actividad "C" demuestra una MIC de 2-16 µg/ml. La actividad "B" demuestra una MIC de 0,25-1 µg/ml. La actividad "A" demuestra una MIC de <0,25 µg/ml.

- 15

Tabla 2. MIC frente a diversas bacterias

Especie	ID del aislado	Actividad
<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	ATCC 51299	C
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	ATCC 700221	C
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247	C
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 25240	B
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	B
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	B
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC 29970	B
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 13813	B

<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 35668	B
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	A
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 51339	B

También se sometieron a prueba algunos de los compuestos de ejemplo para determinar la actividad frente a aislados clínicos de diversas especies bacterianas. Por ejemplo, la tabla 3 muestra las MIC₉₀ del ejemplo 49 frente a diversas especies bacterianas.

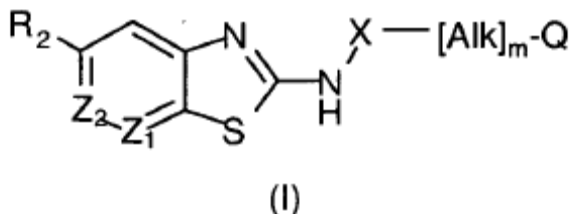
5

Tabla 3. MIC frente a diversas especies de aislados clínicos

	Número de aislados	Intervalo de MIC (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	0,03-0,12	0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	0,008-0,06	0,03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	0,12-0,5	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	0,008-0,03	0,015
<i>Propionibacterium acnes</i>	5	1	1
<i>Enterococcus faecium</i>	10	0,25-0,5	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	0,06-0,5	0,25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido del mismo:



5

en la que:

m es 1;

10

Q es hidrógeno;

Alk es un radical alquileo, alqueniilo o alquinilo C₁-C₆ divalente que puede contener un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR-), siendo R hidrógeno;

15

X es -C(=O)NR₆- o -C(=O)O- siendo R₆ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

Z₁ es -N= o -CH=

20

Z₂ es -N= o -C(R₁)=;

R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxilo, mercapto, mercaptometilo, halo, alquilo (C₁-C₂), alcoxilo (C₁-C₂) o alquiltio (C₁-C₂) completa o parcialmente fluorado, nitro o nitrilo (-CN);

25

R₂ es un grupo Q¹-[Alk¹]_q-Q²-, en el que

q es 0 ó 1;

30

Alk¹ es un radical alquileo C₁-C₆ o alqueniilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ ramificado o de cadena lineal, divalente, opcionalmente sustituido que puede contener o terminar en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR-);

Q² es un radical heterocíclico o carbocíclico monocíclico divalente opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo o un radical heterocíclico o carbocíclico bicíclico divalente opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos en el anillo;

35

Q¹ es hidrógeno, un sustituyente opcional, o un radical heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos en el anillo; y en el que "opcionalmente sustituido" significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₆), alqueniilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), mercapto, mercaptoalquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), halo tal como fluoro, bromo y cloro, alquilo (C₁-C₃), alcoxilo (C₁-C₃) o alquiltio (C₁-C₃) completa o parcialmente fluorado tal como trifluorometilo, trifluorometoxilo y trifluorometiltio, nitro, nitrilo (-CN), oxo (=O), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), fenoxilo, heteroarilo monocíclico, heteroarilalquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos en el anillo, cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -CONHNH₂, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, -NHNH₂, -OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A o -NR^ACONR^AR^B siendo R^A y R^B independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) o, en el caso en que R^A y R^B están unidos al mismo átomo de N, R^A y R^B tomados junto con ese nitrógeno pueden formar un anillo de amino cíclico tal como morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o 4-alquil (C₁-C₆)-piperazinilo tal como 4-metil-piperazinilo; y en el caso en que el sustituyente es fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), fenoxilo o heteroarilo monocíclico, heteroarilalquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos en el anillo, el anillo de fenilo o heteroarilo del mismo puede estar sustituido en sí mismo por cualquiera de los sustituyentes anteriores excepto fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), fenoxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo.

40

45

50

55

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 1, Q es hidrógeno, Alk es -CH₂CH₂- y X es -C(O)NH-.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que, en el sustituyente R₂ de dicho compuesto, Q² es un anillo de piridina, pirimidina, pirazina, piran-2-ona, pirimidin-4-ona o piridin-2-ona opcionalmente sustituido.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que, en el sustituyente R₂ de dicho compuesto, Q² es un anillo de piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de piran-2-ona-4-ilo opcionalmente sustituido o un anillo de piridin-2-ona-4-ilo opcionalmente sustituido.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en el sustituyente R₂ de dicho compuesto, Alk¹ está presente y es un radical alquileo C₁-C₃ divalente opcionalmente sustituido.
- 10 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en el sustituyente R₂ de dicho compuesto, Q¹ es un grupo de fórmula -NR^AR^B, en la que R^A y R^B son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃).
- 15 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en el sustituyente R₂ de dicho compuesto, Q¹ es un grupo de fórmula -NR^AR^B, en la que R^A y R^B tomados junto con ese nitrógeno forman un anillo de amino cíclico.
- 20 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el anillo de amino cíclico es un anillo de morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que, en el sustituyente R₂ de dicho compuesto, Q² es un radical piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido, q es 0 y Q¹ es un radical heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos en el anillo.
- 25 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Q¹ es un radical oxadiazolilo o tetrazolilo opcionalmente sustituido.
- 30 11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Q¹ es un radical piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que Q¹ se sustituye por -COOH.
- 35 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que, en el sustituyente R₂ de dicho compuesto, Q² es una pirimidin-4-ona o piridin-2-ona opcionalmente sustituida, q es 1 y Q¹ es un radical heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos en el anillo.
- 40 14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que, Alk¹ es -CH₂- y Q¹ es un radical piridinilo opcionalmente sustituido.
- 45 15. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-etil-3-(5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea
- 2-{5-[2-(3-etil-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il]-N-metil-acetamida
- 1-etil-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-benzotiazol-2-il]-urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea
- 50 1-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 1-etil-3-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(tetrazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 55 1-(5-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 1-etil-3-(5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 60 1-etil-3-(5-(5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-2-(5-(2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato
- 65 1-(5-(1-(2-etoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea

- 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-2H-piran-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 5 5-(2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-il)picolinato de metilo
- 1-etil-3-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-(5-(1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 10 1-etil-3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(isoquinolin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 15 1-(5-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 1-etil-3-(5-(2-metoxitiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 20 1-etil-3-(5-(2-hidroxitiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 25 N-(5-(2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida
- 1-etil-3-(5-(6-morfolinopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 30 1-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 1-etil-3-(5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 35 1-etil-3-(5-(1-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 40 1-etil-3-(5-(6-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 45 1-etil-3-(5-(6-metil-2-oxo-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 7-(2-(3-etilureido)benzo[d]tiazol-5-il)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo
- 50 N-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida
- 2-(4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-2-oxo-2H-piran-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 55 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- sal clorhidrato de 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 60 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo
- ácido 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico
- 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxilato de metilo
- 65 ácido 1-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxílico

- 2-(4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo
- 5 1-etil-3-(6-fluoro-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-1-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 10 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 15 2-((4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 1-(5-(1-(3-(dimetilamino)propil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 20 1-etil-3-[6-fluoro-5-(4-metoxi-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 25 1-etil-3-(6-fluoro-5-(5-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(5-hidroxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 30 5-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-N'-hidroxipicolinimidamida
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 35 1-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-3-etilurea
- 3-((4-(2-(3-etilureido)-6-fluorobenzo[d]tiazol-5-il)-2,2'-dioxo-2H-1,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 40 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-oxo-1-(pirrolidin-3-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 45 2-{5-[2-(3-etil-ureido)-6-fluoro-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-N-metil-acetamida
- 1-etil-3-(6-fluoro-5-(tiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 50 1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-metoxi-5-(piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-metoxi-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 55 1-etil-3-(6-metil-5-(piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 1-etil-3-(6-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)urea
- 60 1-etil-3-(6-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)urea
- N-(5-(2-(3-etilureido)tiazolo[5,4-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida
- 1-etil-3-(6-(6-metil-2-oxo-2H-piran-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)urea
- 65 1-etil-3-(6-fluoro-5-{6-metil-1-[1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-benzotiazol-2-il)-urea

1-etil-3-{6-fluoro-5-[1-(3-metoxi-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-benzotiazol-2-il}-urea.

- 5 16. Composición antibacteriana que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana.
- 10 18. Método de tratamiento o prevención de contaminación bacteriana de un sustrato no vivo que comprende aplicar al sitio de tal contaminación o contaminación potencial una cantidad de un compuesto (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano.