

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 465**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 277/38 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2011 E 11756862 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2547676**

54 Título: **Moduladores de la actividad de HEC 1 y procedimientos para ello**

30 Prioridad:

17.03.2010 US 314798 P

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

26.01.2016

73 Titular/es:

**TAIVEX THERAPEUTICS INC. (100.0%)
4F, 51 Sec. 2, Chung Ching, South Road
Taipei, TW**

72 Inventor/es:

**LAU, JOHNSON y
HUANG, JIANN-JYH**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 557 465 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

Moduladores de la actividad de HEC 1 y procedimientos para ello

Campo de la invención

5 El campo de la invención es el de diversos compuestos, composiciones que comprenden dichos compuestos y usos de dichos compuestos relacionados con la modulación de la actividad de HEC 1, en particular cuando se refiere a la inhibición de la propagación de células tumorales.

Antecedentes

10 Aunque los mecanismos asociados con la regulación mitótica son como concepto una diana atractiva en los intentos por reducir el crecimiento de células tumorales, compuestos con alta actividad y selectividad y perfil farmacológico deseable han sido difíciles de conseguir. Por ejemplo, el huso mitótico puede ser una diana para venenos del huso (por ejemplo, taxanos, alcaloides de la vinka, etc.) con actividad relativamente alta, pero muchos venenos del huso son inaceptables para la intervención farmacéutica puesto que tales venenos son con frecuencia no específicos.

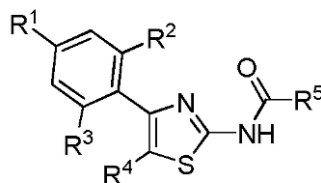
15 Para mejorar la especificidad del tratamiento pueden seleccionarse componentes para la regulación del huso y cinetocoros o el control de puntos de control mitóticos que han demostrado estar funcionalmente asociados con el cáncer. Por ejemplo, Hec1 es un componente crítico en la señalización de puntos de control del huso que es expresado en altos niveles en cáncer y ayuda a asegurar la correcta segregación de cromosomas durante la división celular. Hec1 interacciona con otros componentes de cinetocoro incluyendo Nuf2, Spc 24, Spc25 y Zwint-1, así como con cinasas mitóticas Nek2 y Aurora B. La sobreexpresión de Hec1 es común entre una gran diversidad de cánceres y líneas de células cancerosas y puede servir con frecuencia como marcador de pronóstico en cáncer de mama primario y otros tipos de cáncer. Basándose en la importancia aparente de Hec1 en el crecimiento de células tumorales, se ha usado ARNi para reducir la expresión de Hec1 y se ha mostrado ser muy prometedor, al menos en un modelo animal. Sin embargo, la liberación *in vivo* de ARNi (ARN pequeño de interferencia) con alta especificidad por el tumor es con frecuencia problemática.

25 Más recientemente, se han desarrollado diversos modelos de inhibidores de moléculas pequeñas que interfieren con la interacción Nek2/Hec1. Puesto que Nek2 es un componente regulador de Hec1 en la mitosis, era de esperar que la supresión de la función de Hec1/Nek2 diera como resultado una incorrecta segregación de los cromosomas y la muerte celular. Se han descrito diversos compuestos prometedores (véase *J. Med. Chem.*, 2009, 52 (6), páginas 1757-1767, *Cancer Res.* 2008 Oct 15;68(20):8393-9) que tenían una significativa actividad de muerte celular y que se dirigen directamente a dianas de la vía Hec1/Nek2. Sin embargo, aunque la actividad observada fue en al menos algunos casos prometedora, no obstante quedaban problemas asociados con solubilidad, toxicidad y concentraciones inhibitoras semimáximas relativamente altas.

30 Así, todavía existe una necesidad de compuestos, composiciones y procedimientos mejorados para la inhibición de Hec1, en particular cuando se refiere al uso de tales compuestos en el tratamiento del cáncer.

Sumario de la invención

35 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. Más en particular, los compuestos contemplados incluirán aquellos de acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

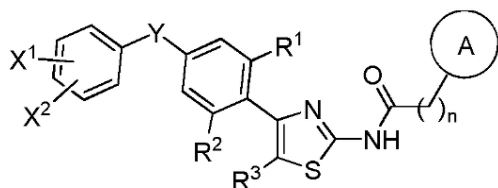
en la que

40 R¹ es alcoxi, OR_a, SR_a, o -S(O)₂R_a, donde

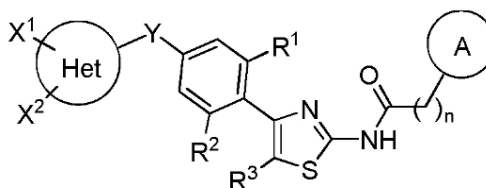
R_a es alquilo, o arilo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, y/o halógeno;

R², R³, son alquilo C₁-C₆; R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

45 R⁵ es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno. Otros compuestos especialmente preferidos tendrán una estructura de acuerdo con las Fórmulas II y III (con radicales respectivos también descritos con más detalle a continuación).



Fórmula II



Fórmula III

En un aspecto de la materia objeto de la invención, los compuestos contemplados son inhibidores de Hec1, y/o pueden estar caracterizados por alterar la interacción Hec1/Nek2. Por consiguiente, los compuestos presentados en la presente memoria son particularmente adecuados para su uso como agentes terapéuticos que alteran la vía mitótica. Por tanto, y vista desde otra perspectiva, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en una concentración eficaz para alterar la unión Hec1/Nek2 en un paciente.

Así, en otro aspecto de la materia objeto de la invención, se proporciona el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 6 para alterar la unión Nek2/Hec1; en el que el uso no se practica en el cuerpo de un ser humano o animal. Diversos objetos, características, aspectos y ventajas de la materia objeto de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas, junto con las figuras de los dibujos adjuntos en los que números similares representan componentes similares.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A y 1B son tablas que ilustran el efecto citotóxico de compuestos seleccionados sobre células tumorales (1A) y células normales (1B).

Las Figuras 2A-2D son fotografías de transferencias Western que representan la alteración de la interacción Hec1/Nek2 (2A, 2B), degradación de Nek2 (2C) e inestabilidad de Nek2 (2D) causada por compuestos seleccionados.

La Figura 3 es una tabla que ilustra el porcentaje de células mitóticas afectadas por compuestos contemplados.

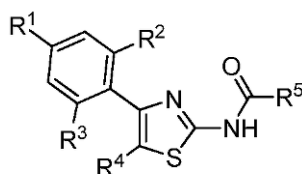
La Figura 4 es una tabla que ilustra alta especificidad de compuestos contemplados con respecto a proteína cinasas.

Las Figuras 5A y 5B son gráficos que representan el efecto *in vivo* de compuestos seleccionados sobre el volumen del tumor en ratones desnudos.

Descripción detallada

Compuestos contemplados

Los autores de la presente invención han descubierto que pueden prepararse determinados compuestos de acuerdo con la Fórmula I y tienen propiedades ventajosas como restos que interfieren con Hec1. Compuestos particularmente preferidos incluirán aquellos de acuerdo con la Fórmula I



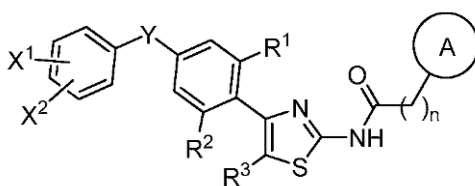
Fórmula I

En aspectos especialmente preferidos, R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, OR_a , SR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, ariloxi, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalqueno, o R_a y R_b , junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, son heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno u OR_a ; y R^5 es alquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, fenilalqueno, heteroarilalqueno, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R_a y R_b están, de forma independiente, opcionalmente sustituidos. Compuestos menos preferidos incluyen aquellos en los que (i) R^1 y R^2 son metilo y en los que R^3 es hidrógeno, R^5 no es tiazolilo, N-metilimidazol, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, fenilo o

dimetoxifenilo; (II) en los que R^1 , R^2 y R^3 son metilo, R^5 no es tiazolilo, N-metilimidazolilo, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, fenilo, metoxifenilo, dihidroxifenilo, hidroximetoxifenilo, trifluorometilfenilo o dimetoxifenilo; y (III) en los que R^1 y R^2 son metilo y en los que R^3 es hidroxilo o metoxi, R^5 no es fenilo,

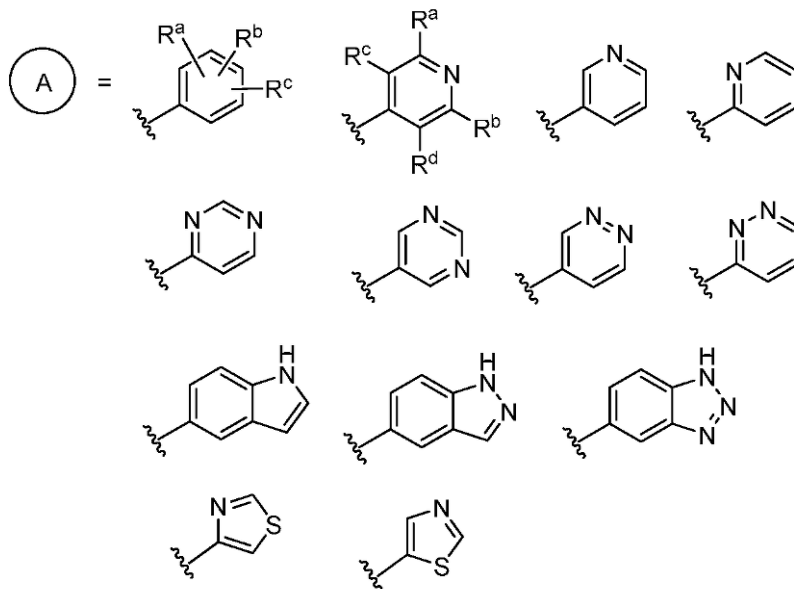
Se prefiere de forma particular que R^1 sea alcoxi, SR_a , OR_a o $-S(O)_2R_a$, que R_a sea alquilo o arilo opcionalmente sustituido, que R^2 , R^3 y R^4 sean independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y que R^5 sea heteroarilo opcionalmente sustituido. Compuestos incluso más preferidos entre estos son compuestos en los que R^1 es alcoxi, SR_a , OR_a o $-S(O)_2R_a$, en los que R_a es alquilo o un arilo opcionalmente sustituido, en los que R^2 y R^3 son alquilo C_1-C_6 , y en los que R^5 es piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, halogenado). Lo más preferiblemente, R^1 es OR_a , en el que R_a es arilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 son alquilo C_1-C_6 , y R^5 es un piridinilo opcionalmente sustituido.

Por consiguiente, y visto desde una perspectiva diferente, también son preferidos compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula II



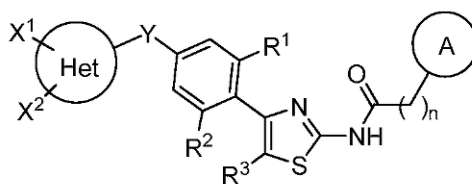
Fórmula II

en la que X^1 y X^2 son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, OR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$; Y es CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O, NH, NR_a , S, SO, o SO_2 ; R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente H, alquilo, alcoxi o halógeno; n es 0, 1 o 2; y en la que A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, y lo más preferiblemente, un compuesto como el mostrado a continuación



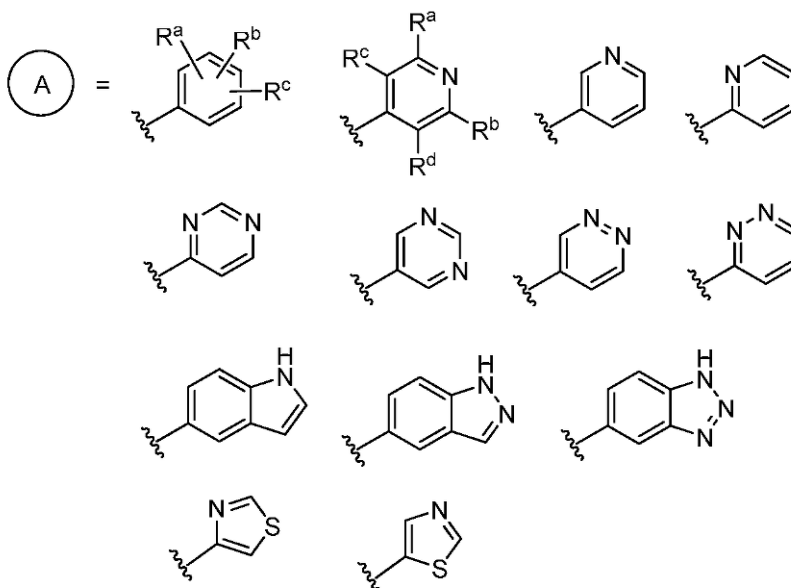
en el que cada uno de X^1 y X^2 está, de forma independiente, opcionalmente sustituido, y en el que R_c y R_d son independientemente R_a . Entre tales compuestos, se prefiere además que Y sea O, S o SO_2 , y/o que A sea un piridinilo opcionalmente sustituido. Lo más típicamente, X^1 y X^2 en tales compuestos serán independientemente H, alquilo y alcoxi, y n es 0 o 1. Con respecto al resto de radicales, son de aplicación las mismas consideraciones que se disponen para la Fórmula I.

Compuestos todavía más preferidos tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula III



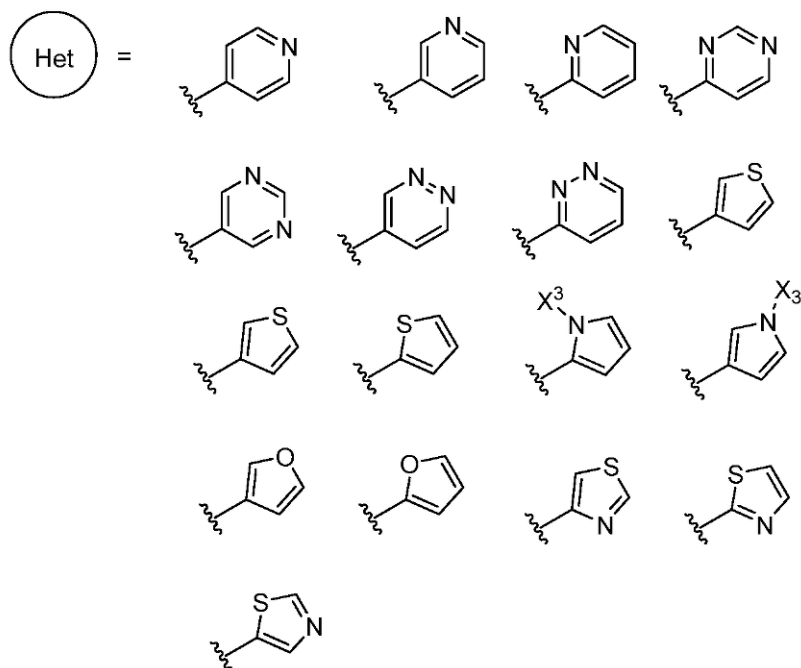
Fórmula III

- 5 en la que X^1 , X^2 , y X^3 son independientemente H, alquilo, alquenoilo, alquínilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquenoilo, OR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$; Y es CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O, NH, NR_a , S, SO , o SO_2 ; R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente H, alquilo, alcoxi, o halógeno; n es 0, 1, o 2; en la que cada uno de X^3 y X^2 está, de forma independiente, opcionalmente sustituido; en la que R_c y R_d es independientemente R_a , y en la que A y Het son independientemente y preferiblemente un arilo o heteroarilo aromático y opcionalmente sustituido. Entre otras elecciones adecuadas, se prefiere típicamente que



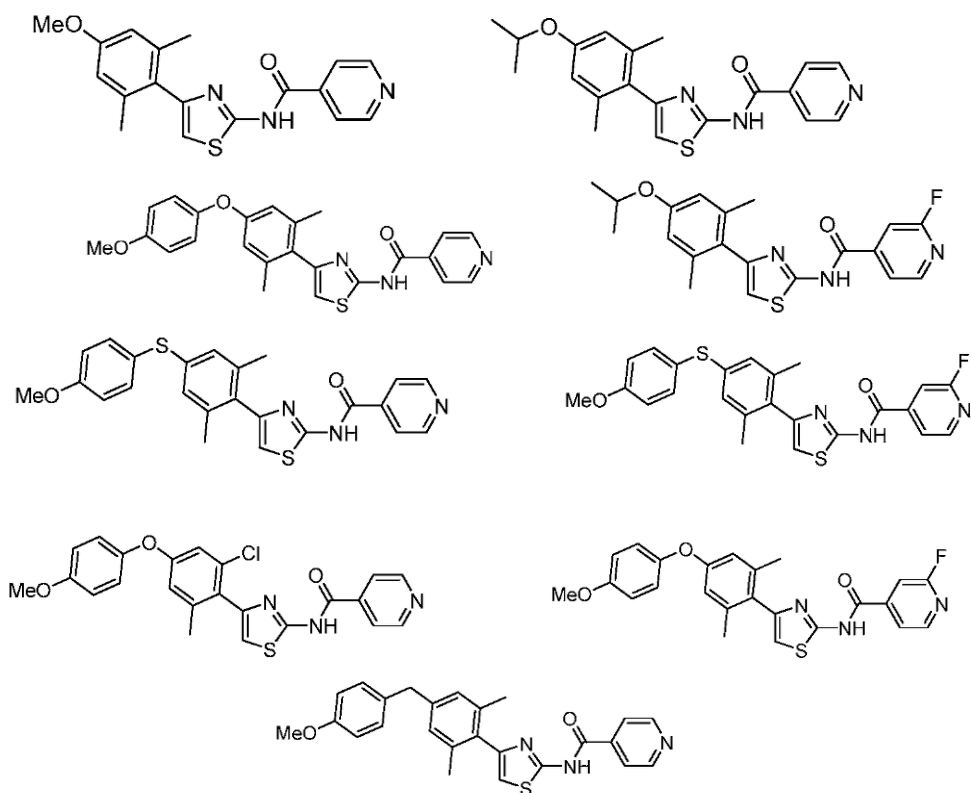
10

y que



Con respecto al resto de radicales, son de aplicación las mismas consideraciones que se han observado para la Fórmula I. Compuestos especialmente preferidos de acuerdo con la Fórmula II incluirán aquellos en los que A es un piridinilo opcionalmente sustituido y/o que Y es O, S u SO₂.

- 5 A la vista de los datos anteriores y otros datos experimentales (véase más adelante), compuestos particularmente preferidos tendrán una estructura como la mostrada a continuación



- 10 El término "alquilo," tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarbonado, que puede ser lineal, cíclico o ramificado. El término "alqueno" se refiere a un alquilo que tiene al menos un doble enlace. Cuando

estén presentes más de un doble enlace, se contempla que los dobles enlaces puedan estar conjugados o no conjugados. El término “alquinilo”, tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo que tiene al menos un triple enlace. Los alquinos contemplados pueden incluir además otro triple enlace o doble enlace, que puede estar o no conjugado con el primer triple enlace. El término “alcoxi”, tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo O-alquilo, en el que el “alquilo,” se define como se ha indicado antes.

Un “cicloalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o policíclico monovalente no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser saturado o insaturado, y puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se define en el presente documento, y con el que pueden estar condensados grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo o grupos heterocicloalquilo que, por sí mismos, pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbornilo, ciclohexilo y ciclopentilo.

Un “heterocicloalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o policíclico monovalente no aromático que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se define en el presente documento, y con el que pueden estar condensados uno o más grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo o grupos heterocicloalquilo que, por sí mismos, pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen oxiranilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropirano y morfolinilo.

Un “arilo” (Ar) tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o policíclico aromático que comprende en general de 5 a 18 miembros de anillo carbono, que pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados como se define en el presente documento, y con el que pueden estar condensados uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo o grupos heteroarilo que, por sí mismos, pueden ser estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Así, el término “grupo arilo” incluye un grupo bencilo (Bzl). Ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

Un “heteroarilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o policíclico aromático que tiene de 4 a 18 miembros de anillo, incluyendo 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados como se define en el presente documento, y con el que pueden estar condensados uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo o grupos arilo que, por sí mismos, pueden ser estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados. Ejemplos incluyen tienilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, oxatiadiazolilo, tiatriazolilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, naftiridinilo, ftalimidilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo.

El término “heterociclo” o “heterocíclico” tal como se usa en el presente documento se refiere grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos, de forma típica con 4 a 10 átomos que forman un anillo, y que contiene uno o más heteroátomos (de forma típica O, S o N). Grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema de anillo, pero grupos heterocíclicos aromáticos tienen de forma típica al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Ejemplos de heterocíclicos no aromáticos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tetranilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3H-indolilo y quinolinizilo.

Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Heterociclos de 4 a 10 miembros contemplados pueden estar unidos por C o unidos por N (cuando sea apropiado). Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C).

Como se usa además en la presente memoria, el término “sustituido” tal como se usa en la presente memoria se refiere a un reemplazo o modificación de un átomo (radical) o grupo químico (por ejemplo, NH₂, o OH) en una molécula con un grupo funcional para producir una molécula sustituida, y grupos funcionales particularmente contemplados incluyen grupos nucleófilos (por ejemplo, -NH₂, -OH, -SH, -NC, etc.), grupos electrófilos (por ejemplo, C(O)OR, C(O)OH, etc.), grupos polares (por ejemplo, -OH), grupos no polares (por ejemplo, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, etc.), grupos iónicos (por ejemplo, -NH₃⁺) y halógenos (por ejemplo, -F, -Cl), y todas las combinaciones químicamente razonables de los mismos. Por ejemplo, cuando la molécula es un alquilo, el radical reemplazado es un radical hidrógeno, y el grupo funcional es un grupo hidroxilo, el átomo H es sustituido con un grupo OH para formar un alquilo sustituido. En otro ejemplo, cuando la molécula es un aminoácido, el grupo modificado es el grupo amino, y el grupo funcional es un grupo alquilo, el grupo amino es alquilado para formar un aminoácido N-sustituido.

Por ejemplo, sustituyentes adecuados incluyen halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo C₁₋₆; alqueno C₁₋₆; alquino C₁₋₆, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; carbonilo; aminocarbonilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamino; sulfonamida; cetona, aldehído; éster; oxígeno (=O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); carbocíclico o heterocíclico, arilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); nitro; tiol; tioéter, O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; aril-alquilo inferior; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; etc. Se apreciará además que todos los sustituyentes contemplados en el presente documento pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes indicados antes. Sustituyentes especialmente preferidos incluyen grupos hidroxilo, halógenos, grupos oxo, grupos alquilo (y en especial alquilo inferior), grupos acilo, grupos sulfonilo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alquiloxilo, grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos carboxilo, grupos amino, grupos alquilamino, grupos dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos ariloxilo, grupos heteroariloxilo, grupos ariltio, grupos heteroariltio.

Además, se apreciará que los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas, y todas las formas enantioméricas de los compuestos contemplados están contempladas de forma específica en la presente memoria. De igual modo, cuando los compuestos contemplados presenten actividad óptica y/o tengan estereoisómeros, todas las formas con actividades ópticas y/o isoméricas están contempladas en la presente memoria. De igual modo, cuando dobles enlaces distingan una forma Z de una forma E (o *cis*- de *trans*-), ambos isómeros están contemplados. Por otro lado, se aprecia que los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención también pueden estar marcados con isótopos. Ejemplos de isótopos adecuados son ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁸F o ³⁶Cl. Determinados compuestos marcados con isótopos de la materia objeto de la invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorpora ¹⁴C o ³H, pueden ser útiles en ensayos farmacológicos y/o de distribución en tejidos sustrato. Por otro lado, la sustitución con isótopos no radiactivos (por ejemplo, ²H o ¹³C) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis y, por ello, pueden ser preferidos en ciertas circunstancias.

Compuestos contemplados pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen, en especial sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos contemplados. Por ejemplo, cuando los compuestos contemplados son de naturaleza básica, se apreciará que tales compuestos pueden formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Ácidos adecuados proporcionarán aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo aniones cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)]. De igual modo, cuando los compuestos contemplados son de naturaleza ácida, se apreciará que tales compuestos pueden formar sales con bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables y cationes especialmente adecuados incluyen iones de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, cationes sodio y potasio).

Composiciones y formulaciones contempladas

Basándose en la actividad de los compuestos como moduladores de Hec1, los autores de la invención contemplan que los compuestos y composiciones de acuerdo con la materia objeto de la invención pueden emplearse para la profilaxis y el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con disfunción y/o sobreexpresión de Hec1, y de hecho, para todas las enfermedades que respondan positivamente a la administración de los compuestos contemplados. El término "disfunción de Hec1" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier anomalía en Hec1, en especial, cuando se refiere a su asociación con la función de Nek2 y la señalización del punto de control del huso. Tales anomalías pueden ser debidas a una o más de una mutación (por ejemplo, aumento o reducción de la afinidad a una pareja de unión), sobreexpresión temporal o permanente (por ejemplo, activada por un promotor inapropiado o mutado), unión irreversible o más fuerte de un activador, activación inapropiada por molécula no fisiológica, etc. Por consiguiente, enfermedades particularmente contempladas incluyen neoplasias y en especial neoplasias malignas (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer ginecológico o cáncer de tiroides). Neoplasias no malignas incluyen hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata (HBP)).

Para los compuestos presentados en el presente documento pueden establecerse parámetros de actividad, toxicidad y otros parámetros farmacológicos y farmacodinámicos usando numerosos protocolos conocidos. De igual modo, puede establecerse la citotoxicidad por un ensayo MTS en diversas líneas celulares, mientras que la

alteración de la interacción Hec1-Nek2 puede monitorizarse por co-inmunoprecipitación o por un sistema de levaduras híbrido. El análisis del ciclo celular puede llevarse a cabo monitorizando diversas poblaciones de fases (por ejemplo, sub-G1, G0/G1, S, etc.), y la cuantificación de defectos en la alineación de cromosomas en la metafase puede llevarse a cabo usando procedimientos de inmunofluorescencia bien conocidos en la técnica. La actividad *in vivo* puede establecerse usando diversos modelos animales, y especialmente modelos de xenoinjerto. En la tabla adjunta y en los datos normalizados se presentan resultados ejemplo. Por consiguiente, los autores de la presente invención contemplan una composición farmacéutica que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y compuestos contemplados en la presente memoria en la que los compuestos están presentes en una concentración eficaz para alterar la unión Hec1/Nek2 en un paciente cuando la composición es administrada al paciente. Los autores de la presente invención también han descubierto que numerosos compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención estuvieron biodisponibles tras la administración oral y pudieron ser detectados en suero durante períodos prolongados después de la administración oral o administración intravenosa (i.v.) (véase más adelante).

Lo más preferiblemente, los compuestos contemplados se formulan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, formulados preferiblemente para administración oral en forma sólida o líquida o para inyección parenteral. Así, se apreciará que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la materia objeto de la invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales usando diversas vías, que incluyen las vías oral, rectal, parenteral, intraperitoneal, vaginal o tópica.

Por ejemplo, composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección comprenden preferiblemente soluciones, dispersiones, emulsiones o suspensiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos, acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc.), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo). Las composiciones contempladas pueden contener también diversos ingredientes inactivos, incluyendo conservantes, mojanter, emulsionantes y/o dispersantes. La esterilidad puede garantizarse por inclusión de agentes antibacterianos y/o antifúngicos (por ejemplo, parabeno, ácido fenol sórbico, clorobutanol, etc.). Cuando sea apropiado, pueden incluirse agentes osmóticamente activos (por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, etc.).

De forma alternativa, las composiciones contempladas pueden formularse en formas de dosificación sólida para administración oral, y por tanto pueden ser cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En formas de dosificación sólida preferidas, el compuesto contemplado se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, citrato de sodio o fosfato dicálcico), una carga o diluyente (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico), un aglutinante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, etc.), un humectante (por ejemplo, glicerol), un disgregante (por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, o carbonato de sodio), un agente de retardo de la solución (por ejemplo, parafina), un acelerador de la absorción (por ejemplo, compuesto de amonio cuaternario), un agente mojanter (por ejemplo, alcohol cetílico o monoestearato de glicerol), y absorbentes (por ejemplo, caolín, o arcilla bentonita), y un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio).

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Las composiciones contempladas pueden estar formuladas adicionalmente para liberar los ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Ejemplos de composiciones abarcadas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos contemplados también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes antes citados.

Formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica (por ejemplo, agua, u otro disolvente, agentes solubilizantes), emulsionantes (por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetil formamida), aceites (y en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes mojanter, emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención también pueden administrarse en forma de liposomas, que pueden ser unilamelares, oligolamelares o polilamelares. Las composiciones contempladas en forma de liposoma pueden contener también estabilizadores, conservantes, excipientes, etc. Lípidos preferidos para la formación de liposomas incluyen fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los

procedimientos de formación de liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), página 33 y siguientes.

Niveles de dosis reales de compuestos contemplados en composiciones farmacéuticas de acuerdo con la materia objeto de la invención pueden variarse a fin de obtener una cantidad de compuesto o compuestos contemplados que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares. Así, el nivel de dosis seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la intensidad del trastorno que se trata y el estado e historia médica previa del paciente que se trata. No obstante, está dentro del conocimiento técnico comenzar con dosis de compuesto a niveles menores que el requerido para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar de forma gradual la dosis hasta que se alcanza el efecto deseado. En general, se administran oralmente a un paciente mamífero niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg de compuesto contemplado por kg de peso corporal por día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en varias dosis con fines de administración, por ejemplo, dos a cuatro dosis separadas por día. Por tanto, las formulaciones contempladas incluyen especialmente las adecuadas para administración oral, administración parenteral, para administración como crema o como colirio u otra formulación tópica líquida.

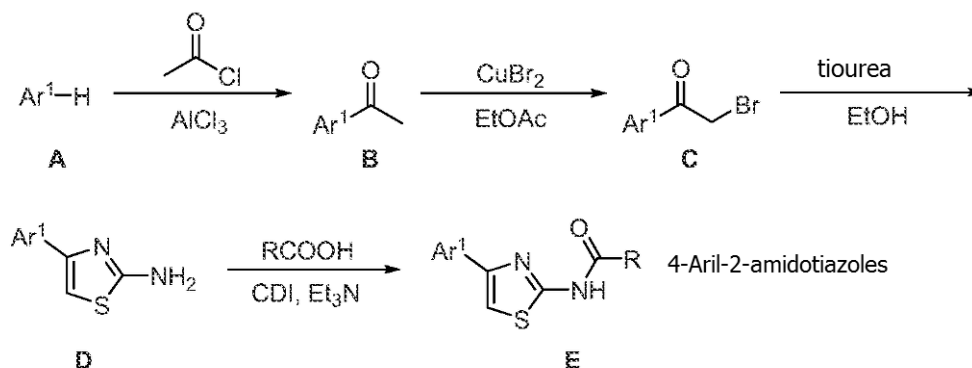
Además, datos preliminares mostraron que diversos inhibidores de Hec1 presentaron efecto sinérgico con inhibidores quimioterápicos seleccionados. Entre otros inhibidores quimioterápicos, compuestos que incluyen Taxol, vincristina y vinblastina mostraron efecto sinérgico, y también es de esperar que tengan efecto sinérgico con respecto a los inhibidores de la formación de tubulina o de la polimerización, así como inhibidores de pretubulina. Así, inhibidores quimioterápicos adecuados incluyen especialmente uno o más fármacos que interfieren con la formación o degradación de microtúbulos. Por tanto, cualquier fármaco que afecte a la división celular y antimetabolitos se considera útil en combinación con los inhibidores de Hec1 contemplados en la presente memoria. Por el contrario, las antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina) mostraron tener como máximo solo un efecto aditivo y no un efecto sinérgico con los inhibidores de Hec1.

Se apreciará además que las composiciones farmacéuticas contempladas pueden incluir también otros compuestos farmacéuticos activos, y compuestos farmacéuticamente activos adicionales especialmente contemplados incluyen agentes antineoplásicos, que pueden actuar sobre la replicación del ADN, el ciclo celular, el metabolismo celular, la angiogénesis o inducir apoptosis. Otros agentes activos adecuados incluyen agentes inmunológicamente activos (por ejemplo, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, esteroides, interferones (alfa, beta, gamma) y fragmentos de los mismos, y aquellas moléculas que aumenten o supriman de forma selectiva la expresión de citocinas Th1 y/o Th2). Otros agentes activos adecuados adicionales incluyen agentes antibacterianos y antivíricos, fármacos que estimulan o modifican el metabolismo, fármacos neurológicamente activos y/o fármacos analgésicos. Naturalmente, se reconocerá que pueden incluirse compuestos farmacéuticamente activos adicionales en la misma composición farmacéutica, o pueden administrarse por separado, y un experto en la técnica determinará fácilmente una pauta y ruta de administración conjunta adecuada de los compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Ejemplos / Experimentos

Síntesis ejemplo de 4-aril-2-amidotiazoles

Compuestos de 4-aril-2-amidotiazol contemplados pueden prepararse por numerosas rutas de síntesis, y la siguiente se proporciona únicamente a modo de ejemplo guía. Aunque el esquema siguiente puede usarse para preparar la mayor parte de los compuestos presentados en la presente memoria, otros compuestos pueden requerir modificaciones menores al esquema general que serán fácilmente evidentes para el experto en la materia.

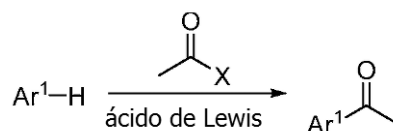


El esquema anterior ilustra un procedimiento para la síntesis de 4-aril-2-aminotiazoles E. Se hacen reaccionar compuestos aromáticos de estructura A, incluyendo benceno sustituido, piridina u otros compuestos heterocíclicos (5, 6 o 7 miembros) con cloruro de acetilo en presencia de AlCl₃ para proporcionar arenos acetilados B. La

bromación de **B** da arenos α -Br-acetilados **C**, que se dejan reaccionar con tiourea para generar aminotiazoles **D** con un sustituyente arilo en la posición C-4. Los aminotiazoles así preparados reaccionan a continuación con diferentes ácidos para dar los 4-aryl-2-amidotiazoles **E** finales.

Acetilación de Ar¹:

5

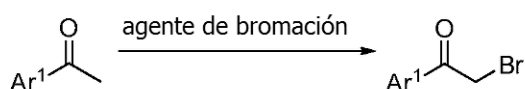


X = OH, Cl, Br, OAlquilo, OArilo

Ácido de Lewis = AlCl₃, ZnCl₂, BiCl₃, ácido concentrado

La acetilación de Ar¹ puede conseguirse mediante el uso de diferentes reaccionantes como se muestra en el Esquema anterior.

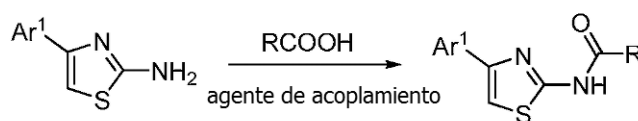
10 Bromación de acetilo Ar¹:



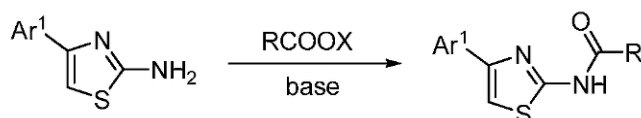
Agentes de bromación adecuados incluyen Br₂, HBr, NBS, TBABr₃, CuBr₂, etc. en diversos disolventes, incluyendo éter, THF, hidrocarburos halogenados, éster, etc.

Amidación de aminotiazoles:

15

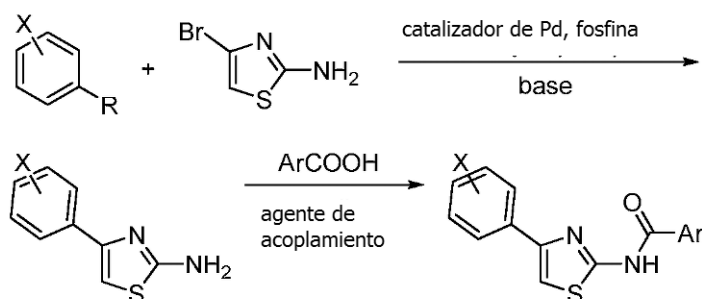


Agentes de acoplamiento adecuados incluyen CDI, EDC, CDC, etc.

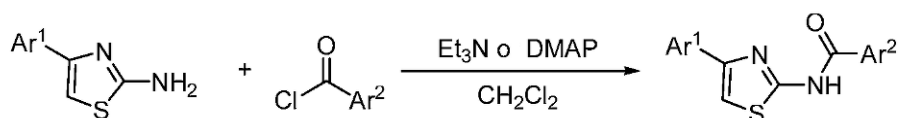


X es típicamente Cl o Br; base es típicamente Et₃N, Me₃N, DIPEA, K₂CO₃, Na₂CO₃, DMAP, etc. De forma alternativa, los 4-aryl-2-amidotiazoles pueden prepararse como sigue:

20

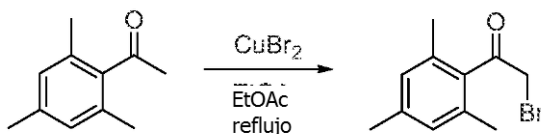


De forma alternativa, el acoplamiento puede llevarse a cabo también como sigue:

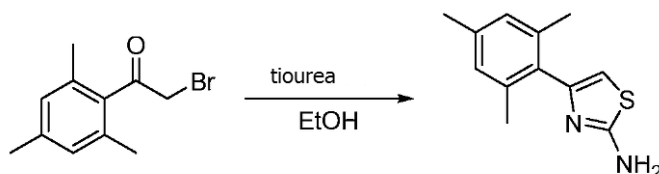


A una solución de 4-ariltiazol-2-amina (1,0 equiv) en CH_2Cl_2 se añadió trietilamina (3,0 equiv) o DMAP (3,0 equiv) seguido de cloruro de ariloxi (1,5 equiv) o clorhidrato de cloruro de ariloxi (1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió con agua caliente. El precipitado resultante se filtró, y se secó a vacío dando los correspondientes 4-aril-2-amidotiazoles. Para ejemplos específicos de síntesis, véase a continuación.

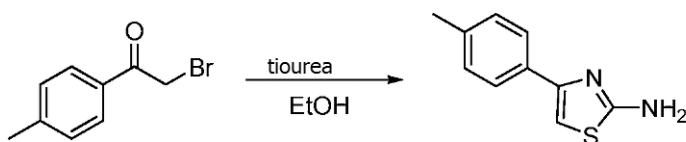
Síntesis de aminotiazoles ejemplo e intermedios relacionados



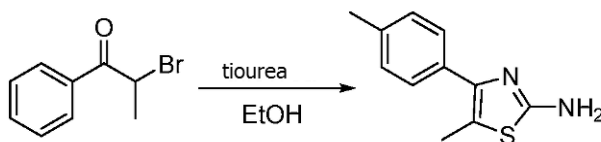
2-Bromo-1-mesitylpropan-1-one. A una solución de 1-mesitylpropan-1-one (1,02 g, 6,27 mmol) en EtOAc (50 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (CuBr_2 , 2,85 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se dejó enfriar, y los sólidos resultantes se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-mesitylpropan-1-one bruta (1,67 g) como aceite amarillo: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,87 (2 H, s), 4,27 (2 H, s), 2,31 (3 H, s), 2,22 (6 H, s).



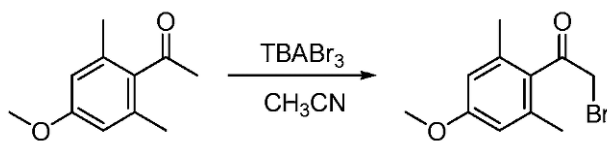
4-Mesityltiazol-2-amina. Se disolvieron 2-bromo-1-mesitylpropan-1-one (2,43 g, 10,1 mmol) y tiourea (0,810 g, 10,6 mmol) en etanol al 95 % (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,0 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en 2-propanol dando la 4-mesityltiazol-2-amina deseada (2,36 g) como sólidos blancos: RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,00 (2 H, s), 6,67 (1 H, s), 2,31 (3 H, s), 2,19 (6 H, s).



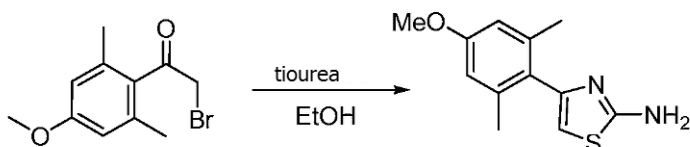
4-(p-Tolil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(p-tolil)propan-1-one (5,00 g, 23,5 mmol) y tiourea (1,97 g, 25,9 mmol) en EtOH al 95 % (33,5 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y lavó con agua caliente. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(p-tolil)tiazol-2-amina (4,40 g) como sólidos blancos en un 99 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 5,25 (s ancho, 2 H), 2,36 (s, 6 H).



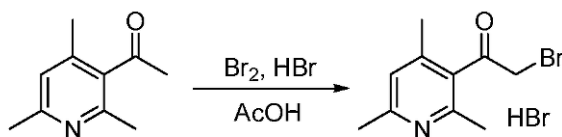
5-Metil-4-(p-tolil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(p-tolil)propan-1-one (6,88 g, 30,3 mmol) y tiourea (2,54 g, 33,4 mmol) en EtOH al 95 % (43 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 5-metil-4-(p-tolil)tiazol-2-amina (6,10 g) como sólidos blancos en un 99 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,18 (s ancho, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H).



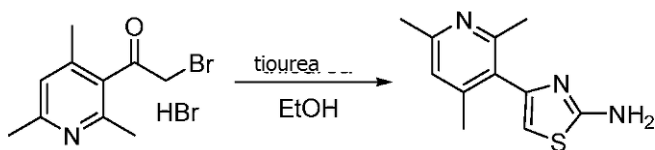
2-Bromo-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,7 g, 32 mmol) en acetonitrilo (64 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 15,4 g, 32,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (9,14 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



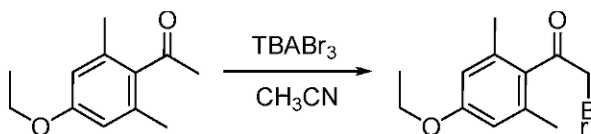
4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (8,65 g, 33,6 mmol) y tiourea (2,56 g, 33,6 mmol) en EtOH al 95 % (48 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno (50 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (5,9 g) como sólidos blancos en un 66 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,61 (s, 2 H), 6,27(s, 1 H), 4,91 (s ancho, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,15 (s, 6 H).



Bromhidrato de 2-bromo-1-(2,4,6-trimetilpiridin-3-il)etanona. A una solución de 1-(2,4,6-trimetilpiridin-3-il)etanona (5,0 g, 30,6 mmol) en HBr al 33 % en solución de ácido acético (10,2 ml) se añadió bromo (1,57 ml, 30,6 mmol) en ácido acético (10,2 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 70 °C durante 2,0 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con éter. El residuo se secó a presión reducida dando bromhidrato de 2-bromo-1-(2,4,6-trimetilpiridin-3-il)etanona, que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.

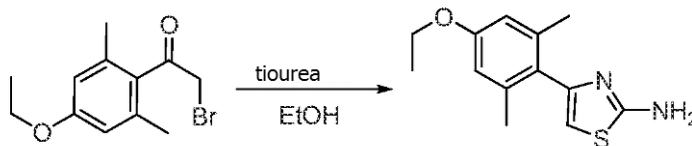


4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-amina. Una mezcla de bromhidrato de 2-bromo-1-(2,4,6-trimetilpiridin-3-il)etanona (9,00 g, 27,9 mmol) y tiourea (2,12 g, 27,9 mmol) en EtOH al 95 % (39,8 ml) se calentó a reflujo durante 120 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,4,6-trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-amina (3,80 g) como sólidos amarillos en un 62 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,07 (s ancho, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H).

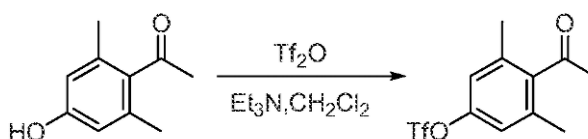


2-Bromo-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (4,00 g, 20,8 mmol) en acetonitrilo (41,6 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 10,0 g, 20,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro y se

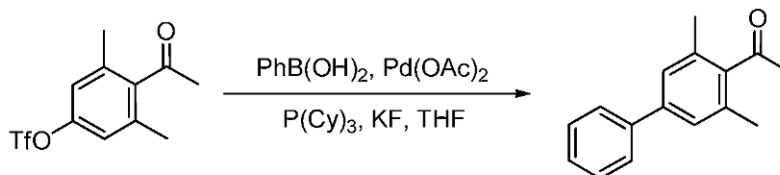
concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (6,40 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



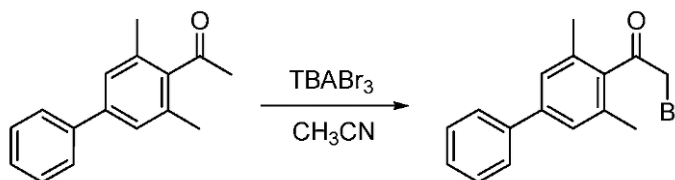
4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (6,35 g, 23,4 mmol) y tiourea (1,78 g, 23,4 mmol) en EtOH al 95 % (33,5 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,18 g) como sólidos blancos en un 72 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz), DMSO-*d*₆) δ 6,84 (s, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 6,27(s, 1 H), 3,99 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,06 (s, 6 H), 1,31 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H).



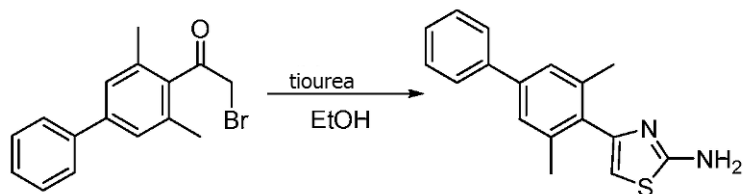
Trifluorometanosulfonato de 4-acetil-3,5-dimetilfenilo. Una solución de 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (3,30 g, 20,1 mmol), trietilamina (4,07 g, 40,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20,1 ml) se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadió con anhídrido trifluorometanosulfónico (4,0 ml, 24 mmol) gota a gota. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,0 h. La solución se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando trifluorometanosulfonato de 4-acetil-3,5-dimetilfenilo (5,0 g) como aceite amarillo en un 85 % de rendimiento.



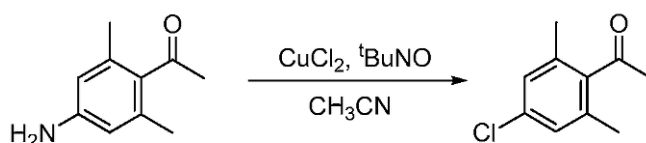
1-(3,5-Dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona. A una solución de trifluorometanosulfonato de 4-acetil-3,5-dimetilfenilo (1,00 g, 3,38 mmol), KF (0,65 g, 11 mmol) y ácido fenilborónico (0,49 g, 4,0 mmol) en THF (4,0 ml) se añadió triciclohexilfosfina (11,4 mg, 0,04 mmol) y Pd(OAc)₂ (7,6 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,0 h bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite, y la torta se lavó con acetato de etilo (40 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (0,68 g) en un 90 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,25 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,33 (s, 6 H).



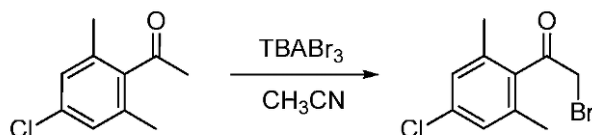
2-Bromo-1-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona. A una solución de 1-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (1,89 g, 8,43 mmol) en acetonitrilo (16,9 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 4,07 g, 8,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (3,2 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



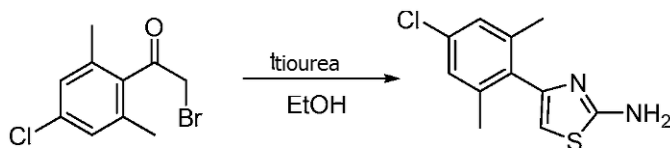
4-(3,5-Dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (2,56 g, 8,44 mmol) y tiourea (0,64 g, 8,44 mmol) en EtOH al 95 % (12,1 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno (10 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(3,5-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)tiazol-2-amina (0,66 g) como sólidos amarillos en un 28 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, J = 1 Hz, 2 H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,25 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 5,03 (s ancho, 2 H), 2,24 (s, 6 H).



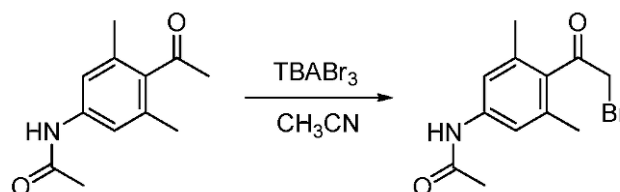
1-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)etanona. Se mezcló cloruro de cobre(II) anhidro (98,9 g, 0,74 mol) con *tert*-butil nitrito (94,8 g, 0,83 mol) en acetonitrilo (1,02 l). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente con 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)etanona (100 g, 0,61 mol) en un período de 5,0 min. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico (20 %, 1,0 l). La solución se extrajo con EtOAc (800 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con H_2O (1,0 l), se secó sobre MgSO_4 (s), y se concentró a presión reducida. El líquido se destiló dando 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (85,0 g) como aceite amarillo en un 76 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H).



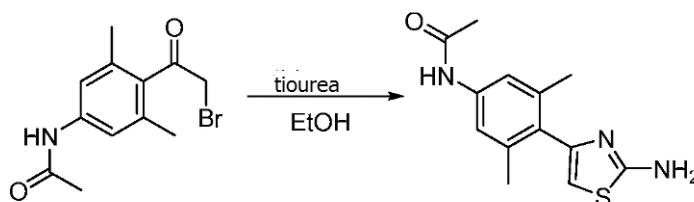
2-Bromo-1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27 mmol) en acetonitrilo (54,8 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr_3 , 13,2 g, 27,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 (s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (7,2 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



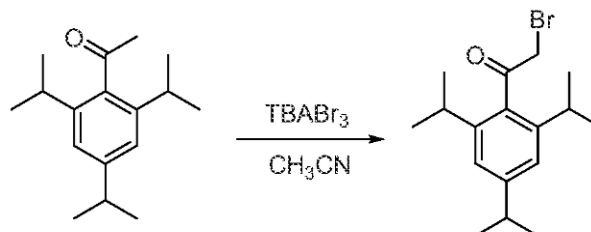
4-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (6,54 g, 25,0 mmol) y tiourea (1,90 g, 25,0 mmol) en EtOH al 95 % (35,7 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) seguido de Na_2CO_3 acuoso saturado (4,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,30 g) como sólidos blancos en 72 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16 (s, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 2,10 (s, 6 H).



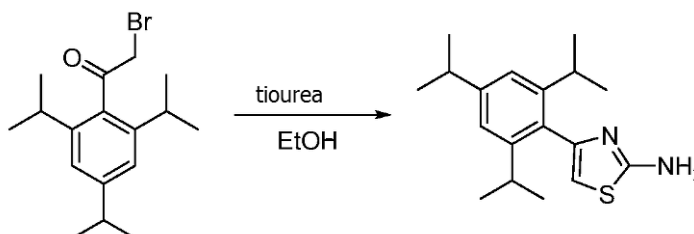
***N*-(4-(2-Bromoacetyl)-3,5-dimetilfenil)acetamida.** A una solución de *N*-(4-acetil-3,5-dimetilfenil)acetamida (5,00 g, 24,4 mmol) en acetonitrilo (48,7 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr_3 , 11,7 g, 24,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida dando *N*-(4-(2-bromoacetyl)-3,5-dimetilfenil)acetamida (7,00 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



***N*-(4-(2-Aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenil)acetamida.** Una mezcla de *N*-(4-(2-bromoacetyl)-3,5-dimetilfenil)acetamida (7,34 g, 25,8 mmol) y tiourea (1,97 g, 25,9 mmol) en EtOH al 95 % (36,9 ml) se calentó a reflujo durante 120 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (50 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando *N*-(4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenil)acetamida (5,83 g) como sólidos amarillos en un 86 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,80 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 6,90 (s ancho, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 2,02 (s, 3 H).

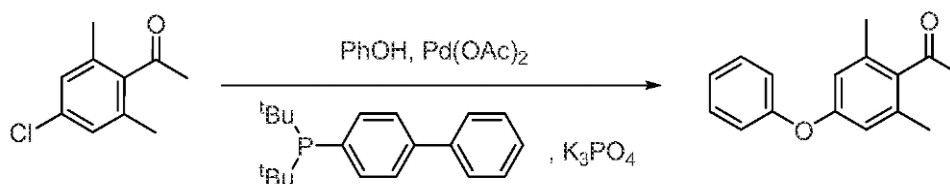


2-Bromo-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona. A una solución de 1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona (10,0 g, 65,3 mmol) en acetonitrilo (81 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr_3 , 19,6 g, 40,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona (13,2 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.

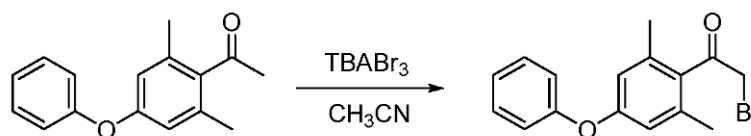


4-(2,4,6-Triisopropilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona (13,9 g, 42,7 mmol) y tiourea (3,24 g, 42,6 mmol) en EtOH al 95 % (60,9 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml), Na_2CO_3 acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (33 % de EtOAc en hexanos como eluyente) dando 4-(2,4,6-triisopropilfenil)tiazol-2-amina (3,28 g) como sólidos blancos en un 25 % de rendimiento: RMN de ^1H (500

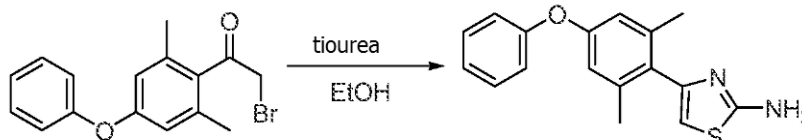
(MHz), CDCl₃) δ 7,03 (s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 4,75 (s ancho, 2 H), 2,89 (m, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 1,27-1,14 (m, 18 H).



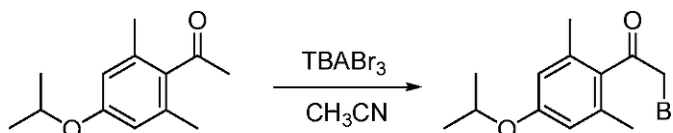
1-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (4,50 g, 24,6 mmol), K₃PO₄ (10,5 g, 49,3 mmol), y fenol (2,78 g, 29,5 mmol) en tolueno (49,3 ml) se añadió 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (221 mg, 0,74 mmol) y Pd(OAc)₂ (233 mg, 1,04 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2,0 h bajo N₂. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona como un aceite amarillo en un 68 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 6,65 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H).



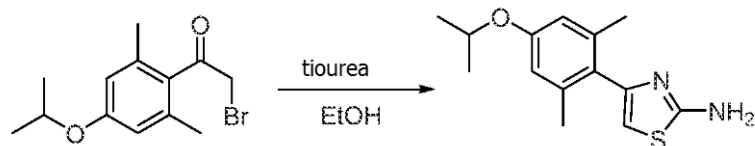
2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona. A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona (3,60 g, 15,0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 7,95 g, 15,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona (4,8 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



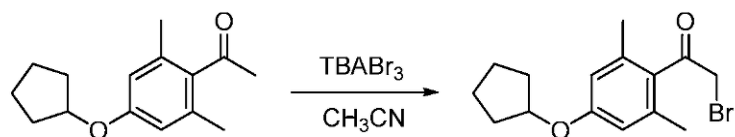
4-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)thiazol-2-amina Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona (5,18 g, 16,2 mmol) y tiourea (1,24 g, 16,3 mmol) en EtOH al 95 % (23,2 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)thiazol-2-amina (2,84 g) como sólidos amarillos en un 59 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 7,3, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 5,18 (s ancho, 2 H), 2,14 (s, 6 H).



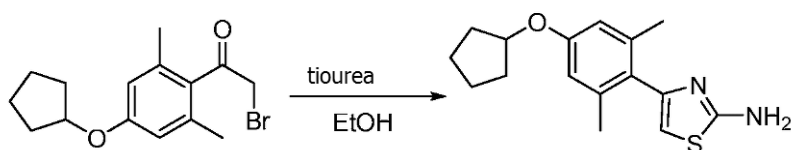
2-Bromo-1-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (4,3 g, 20,9 mmol) en acetonitrilo (41,7 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 11,1 g, 22,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,9 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



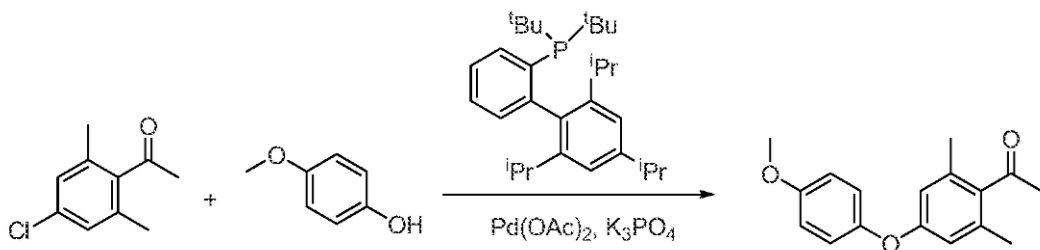
4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,18 g, 18,2 mmol) y tiourea (1,38 g, 18,2 mmol) en EtOH al 95 % (26 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (3,44 g) como sólidos amarillos en un 72,2 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,60 (s, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 4,97 (s ancho, 2 H), 4,54 (m, 1 H), 2,13 (s, 6 H), 1,32 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H).



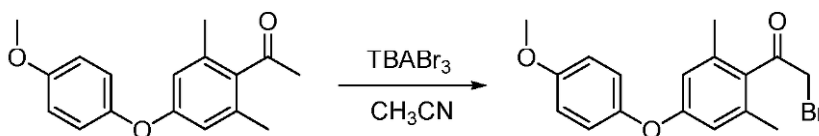
2-Bromo-1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,60 g, 19,8 mmol) en acetonitrilo (39,6 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr_3 , 10,5 g, 21,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,2 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



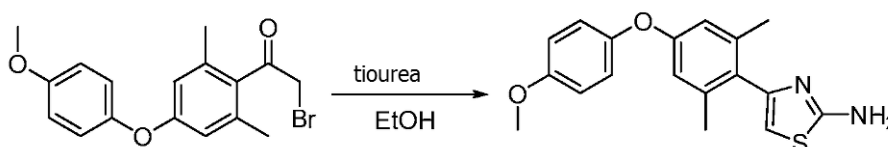
4-(4-(Ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,16 g, 19,8 mmol) y tiourea (1,51 g, 19,8 mmol) en EtOH al 95 % (28,3 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,2 g) como sólidos blancos en un 73,7 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,58 (s, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 2,13 (s, 6 H), 1,88-1,78 (m, 6 H), 1,62-1,59 (m, 2 H).



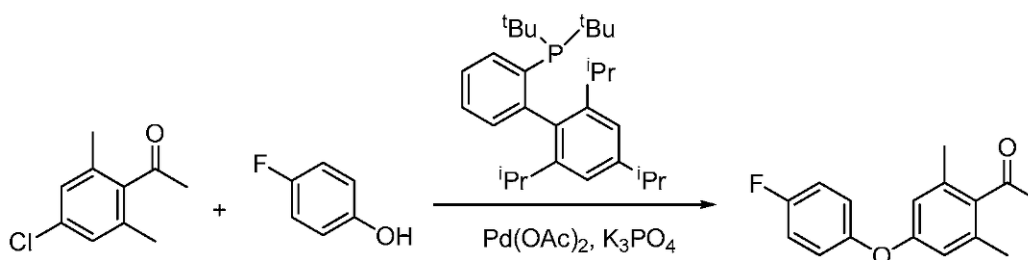
1-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (10,0 g, 54,8 mmol), K_3PO_4 (23,2 g, 110 mmol) 4-metoxifenol (8,16 g, 65,7 mmol) en tolueno (78,2 ml), se añadió 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 5,0 h bajo N_2 . La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en MeOH dando 1-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (11,1 g) como sólidos blancos en un 75,0 %: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,96 (m, 2 H), 6,88 (m, 2H), 6,57 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,46 (s, 3 H), 2,20 (s, 6 H).



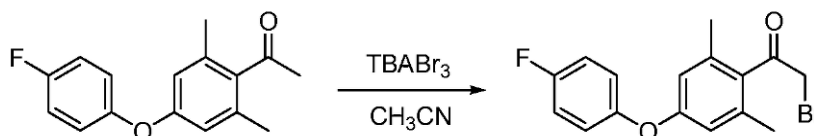
2-Bromo-1-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (3,80 g, 14,1 mmol) en acetonitrilo (28,1 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 7,46 g, 15,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (5,25 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



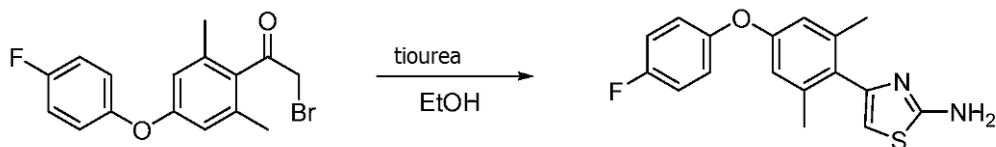
4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,90 g, 14,0 mmol) y tiourea (1,07 g, 14,1 mmol) en EtOH al 95 % (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 100 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (3,10 g) como sólidos amarillos en un 68 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (m, 2 H), 6,88 (m, 2 H), 6,64 (s, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 5,40 (s ancho, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H).



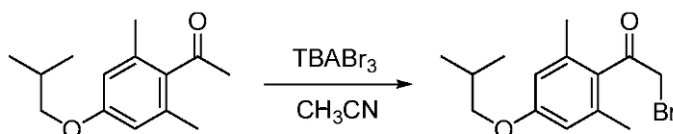
1-(4-(4-Fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (4,50 g, 24,6 mmol), K₃PO₄ (10,5 g, 49,3 mmol), 4-fluorofenol (3,31 g, 29,5 mmol) en tolueno (49,3 ml), se añadió 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (314 mg, 0,74 mmol), Pd(OAc)₂ (233 mg, 1,04 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche bajo N₂. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (100 ml), y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(4-(4-fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,40 g) como aceite amarillo en un 68 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H).



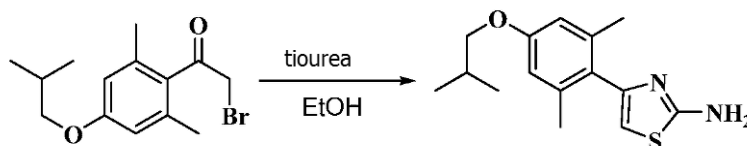
2-Bromo-1-(4-(4-fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-(4-fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,40 g, 17,0 mmol) en acetonitrilo (34,1 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 9,04 g, 18,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(4-fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (5,8 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



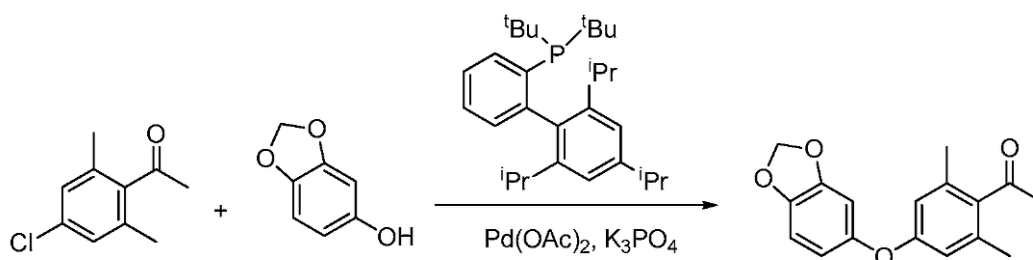
- 5 **4-(4-(4-Fluorofenoxy)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-fluorofenoxy)-2,6-dimetilfenil)etanona (5,74 g, 17,0 mmol) y tiourea (1,30 g, 17,1 mmol) en EtOH al 95 % (24,3 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-(4-fluorofenoxy)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,50 g) como sólidos amarillos en un 84 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,05-6,97 (m, 4 H), 6,66 (s, 2 H), 6,28 (s, 1 H), 5,95 (s ancho, 2 H), 2,14 (s, 6 H).



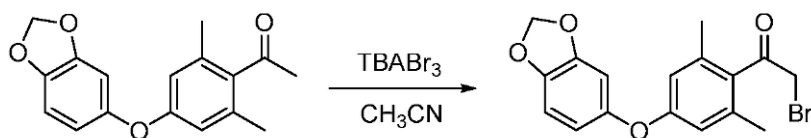
- 10 **2-Bromo-1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona.** A una solución de 1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (4,3 g, 19,5 mmol) en acetonitrilo (39 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr_3 , 9,41 g, 19,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 (s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (6,1 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



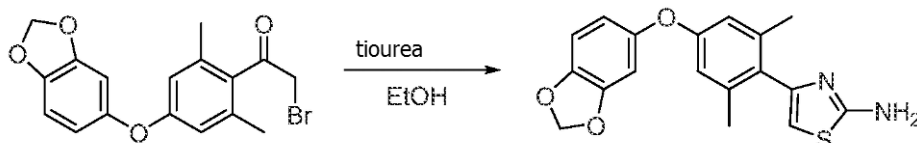
- 15 **4-(4-Isobutoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-bromo-1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,84 g, 19,5 mmol) y tiourea (1,49 g, 19,6 mmol) en EtOH al 95 % (28 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,4 g) como sólidos blancos en un 82 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,61 (s, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 3,70 (d, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 2,15 (s, 6 H), 2,07 (m, 1 H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).
- 20



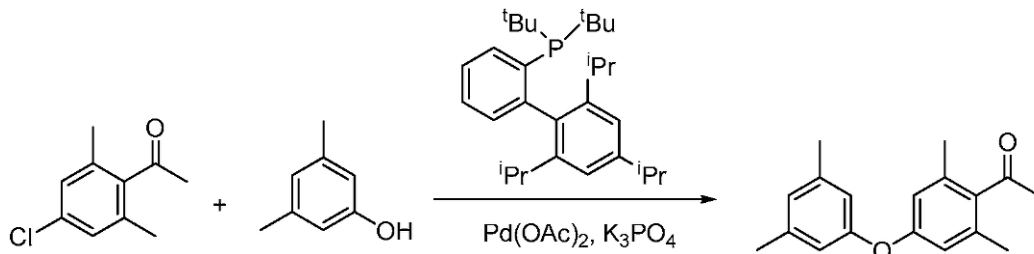
- 25 **1-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona.** A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27,4 mmol), K_3PO_4 (11,6 g, 54,7 mmol), sesamol (4,54 g, 32,9 mmol) en tolueno (54,8 ml), se añadió 2-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche bajo N_2 . La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en MeOH dando 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,80 g) como sólidos blancos en un 62 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 6,48 (m, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,21 (s, 6 H).
- 30



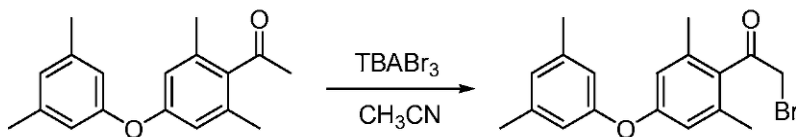
1-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona. A una solución de 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,80 g, 16,9 mmol) en acetonitrilo (33,8 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 8,14 g, 16,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (6,70 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



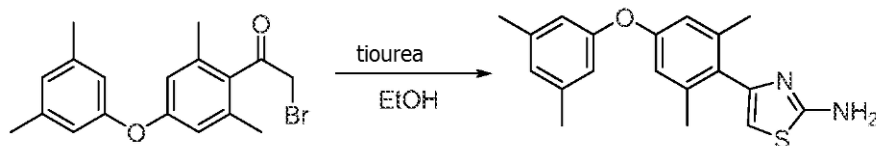
4-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (6,13 g, 16,9 mmol) y tiourea (1,29 g, 16,9 mmol) en EtOH al 95 % (24,1 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (5,50 g) como sólidos amarillos en un 96 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 6,58 (m, 1 H), 6,49 (m, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 5,05 (s ancho, 2 H), 2,13 (s, 6 H).



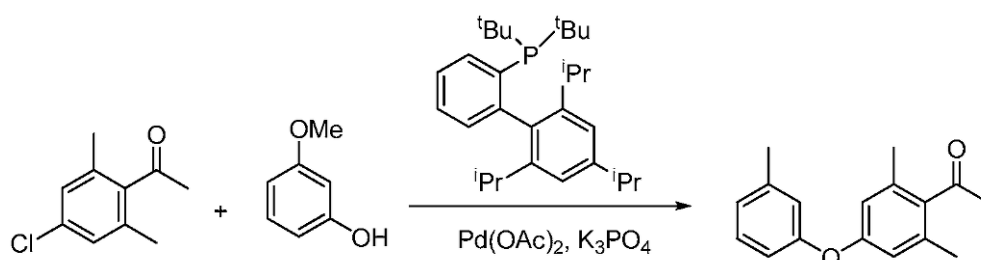
1-(4-(3,5-Dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27,4 mmol), K₃PO₄ (11,6 g, 54,7 mmol), 3,5-dimetilfenol (4,01 g, 32,8 mmol) en tolueno (54,8 ml), se añadió 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol), Pd(OAc)₂ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche bajo N₂. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,3 g) como sólidos amarillos en un 86 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,76 (s, 1 H), 6,63 (s, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,29 (s, 6 H), 2,22 (s, 6 H).



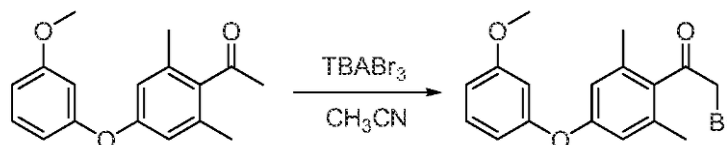
2-Bromo-1-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,30 g, 23,5 mmol) en acetonitrilo (47,0 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 11,9 g, 24,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (8,3 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



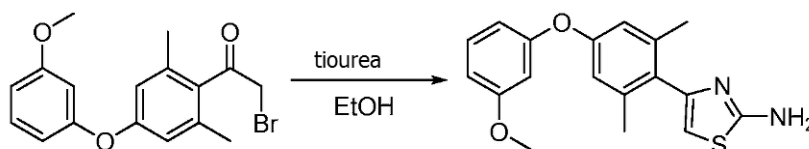
4-(4-(3,5-Dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (8,15 g, 23,5 mmol) y tiourea (1,79 g, 23,5 mmol) en EtOH al 95 % (33,5 ml) se calentó a reflujo durante 120 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,50 g) como sólidos amarillos en un 59 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,76 (s, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 6,64 (s, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 2,29 (s, 6 H), 2,16 (s, 6 H).



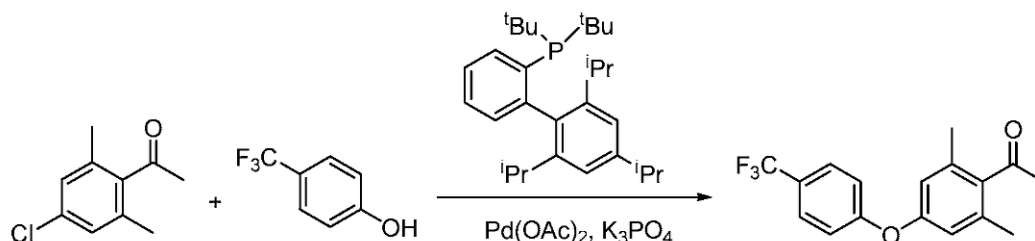
1-(4-(3-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,00 g, 27,4 mmol), K₃PO₄ (11,6 g, 54,7 mmol), 3-metoxifenol (4,08 g, 32,9 mmol) en tolueno (54,8 ml) se añadió 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol), Pd(OAc)₂ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche bajo N₂. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(4-(3-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (5,4 g) como aceite amarillo en un 73 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 1 H), 6,68-6,66 (m, 3 H), 6,57-6,56 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H).



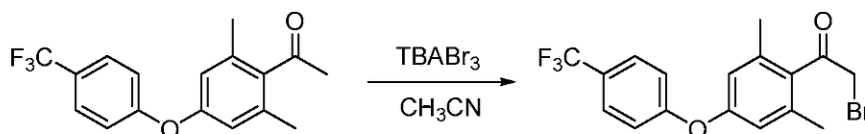
2-Bromo-1-(4-(3-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-(3-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (5,40 g, 20,0 mmol) en acetonitrilo (40,0 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 10,1 g, 21,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(3-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (7,00 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



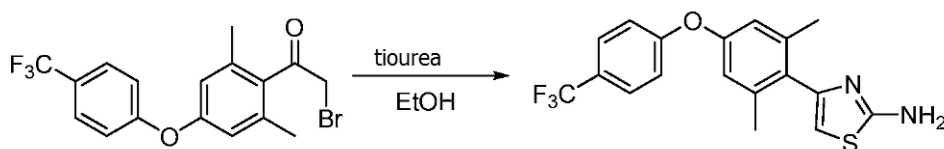
4-(4-(3-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(3-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,98 g, 20,0 mmol) y tiourea (1,52 g, 20,0 mmol) en EtOH al 95 % (28,5 ml) se calentó a reflujo durante 5,0 h. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 4-(4-(3-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,30 g) como aceite marrón intenso, que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



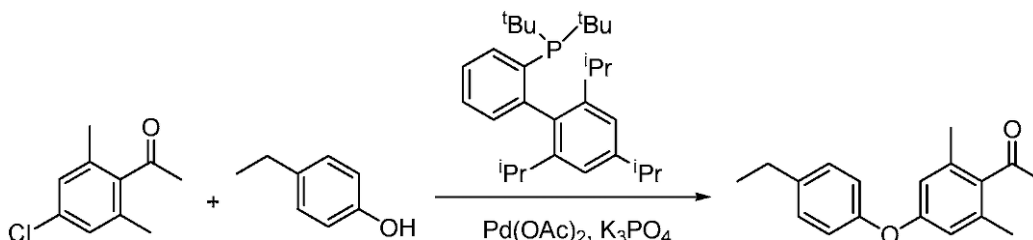
1-(2,6-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona. A una solución de 1-cloro-4-(trifluorometil)benceno (6,60 g, 36,6 mmol), K_3PO_4 (12,9 g, 60,9 mmol), 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,00 g, 30,5 mmol) en tolueno (60,9 ml) se añadió 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (388 mg, 0,91 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (288 mg, 1,28 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 120 min bajo N_2 . La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (1,8 g) como aceite amarillo en un 19 % de rendimiento: RMN de 1H (500 MHz), $CDCl_3$) δ 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,70 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,25 (s, 6 H).



2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona. A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (1,80 g, 5,84 mmol) en acetonitrilo (11,7 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio ($TBACl_4$, 2,82 g, 5,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4(s)$ anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (2,16 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.

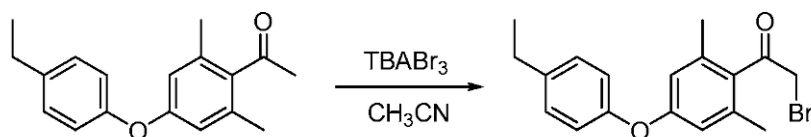


4-(2,6-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (2,20 g, 5,68 mmol) y tiourea (0,43 g, 5,68 mmol) en EtOH al 95 % (8,1 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tiazol-2-amina (1,30 g) como sólidos amarillos en un 63 % de rendimiento: RMN de 1H (500 MHz), $CDCl_3$) δ 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,76 (s, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,17 (s, 6 H).

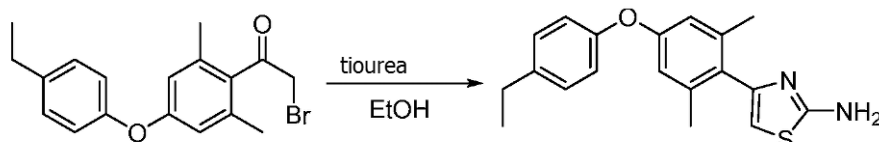


1-(4-(4-Etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27,4 mmol), K_3PO_4 (11,6 g, 54,7 mmol), 4-etilfenol (4,01 g, 32,8 mmol) en tolueno (54,8 ml) se añadió 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a

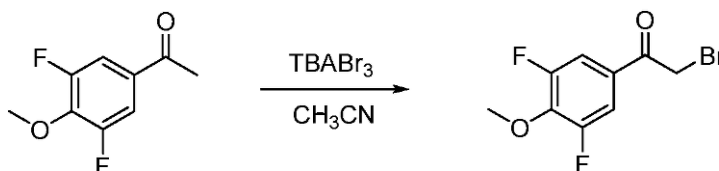
100 °C durante una noche bajo N₂. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(4-(4-etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,0 g) como aceite amarillo en un 82 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,63 (s, 2 H), 2,64 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,21 (s, 6 H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3 H).



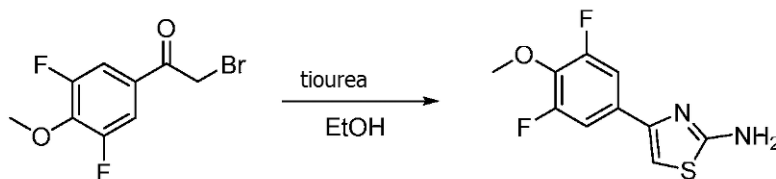
2-Bromo-1-(4-(4-etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-(4-etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,00 g, 22,4 mmol) en acetonitrilo (44,7 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 10,8 g, 22,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(4-etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (8,2 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



4-(4-(4-Etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (7,70 g, 22,2 mmol) y tiourea (1,69 g, 22,2 mmol) en EtOH al 95 % (31,7 ml) se calentó a reflujo durante 180 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-(4-etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (6,30 g) como sólidos amarillos en un 88 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 8,5, 2 H), 6,71 (s, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 5,45 (s ancho, 2 H), 2,64 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,25 (t, J = 8,0 Hz, 3 H).

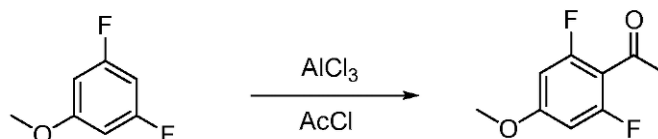


2-Bromo-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona. A una solución de CH₃CN (56 ml) que contiene 1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (5,0 g, 26,9 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr₃ (12,95 g, 26,9 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 2-bromo-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (5,05 g, 19,0 mmol) como sólidos blancos en un 71 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,76-7,81 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H).

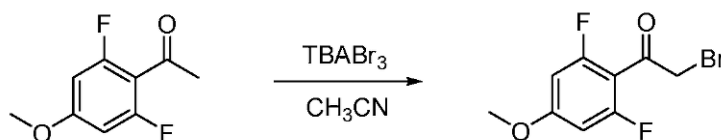


4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (2,0 g, 7,5 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (0,57 g, 7,5 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 3,0 h. El residuo se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes

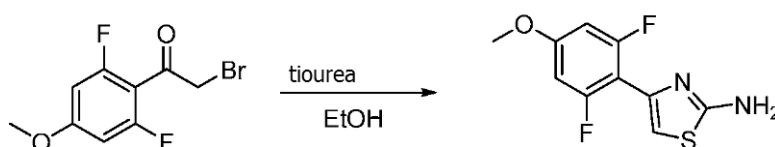
se lavaron con hexanos dando 4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina (1,54 g, 6,4 mmol) como sólidos blancos en un 84 % de rendimiento: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,49-7,54 (m, 2 H), 7,12-7,14 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 243,0 (M + H) $^+$.



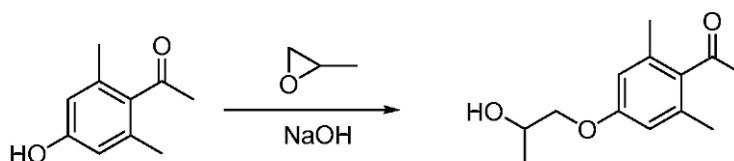
- 5 **1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)etanona.** Una mezcla de cloruro de aluminio (10,0 g, 69,4 mmol, 5,0 equiv) y cloruro de acetilo (2,0 ml, 28 mmol, 2,0 equiv) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió lentamente con 1,3-difluoro-5-metoxi-benceno (2,0 g, 13,9 mmol, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (10,0 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,0 h. La solución se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) hasta pH 8-9. La fase orgánica se separó, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 % de EtOAc en hexanos como eluyente) dando 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1,5 g, 8,1 mmol) como aceite amarillo en un 58 % de rendimiento: RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,46-6,48 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 187,0 (M + H) $^+$.



- 15 **2-Bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona.** Una solución de CH_3CN (20 ml) que contiene 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1,5 g, 8,1 mmol, 1,0 equiv) se añadió con TBABr3 (3,88 g, 8,1 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 2-bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (5,05 g, 19,1 mmol) como aceite amarillo en un 84 % de rendimiento: RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,50-6,52 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H).

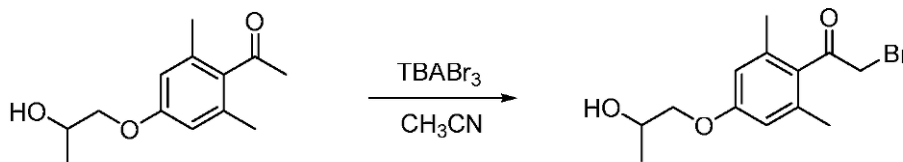


- 25 **4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1,5 g, 5,7 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (430,8 mg, 5,7 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (15,0 ml) se calentó a reflujo durante 6,0 h. El residuo se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina (928,6 mg, 3,8 mmol) como sólidos blancos en un 68 % de rendimiento: RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,68 (s, 1 H), 6,50-6,52 (m, 2 H), 5,07 (s ancho, 2 H), 3,81 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 243,7 (M + H) $^+$.

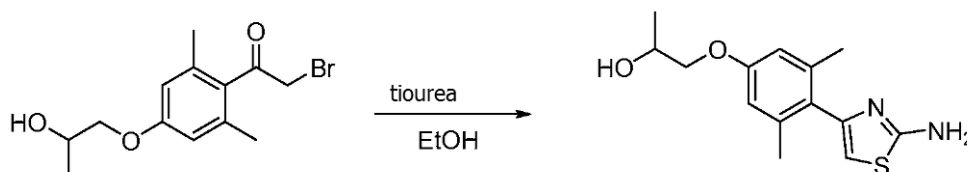


- 35 **1-(4-(2-Hidroxi-2-propoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona.** Un recipiente de vidrio a presión cargado con 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (500 mg, 3,1 mmol, 1,0 equiv) y 2-metiloxirano (0,22 ml, 3,1 mmol, 1,0 equiv) en solución acuosa de NaOH al 50 % (5,0 ml) se agitó a 140 °C durante 4,0 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos como eluyente)

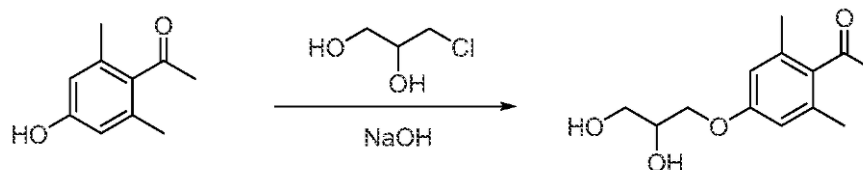
proporcionando 1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (445,9 mg, 2,1 mmol) como aceite amarillo en un 66 % de rendimiento: RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,57 (s, 2 H), 4,10-4,20 (s ancho, 1 H), 3,90-3,93 (m, 2 H), 3,75-3,79 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 1,25-1,28 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 223,4 ($M + \text{H}$) $^+$.



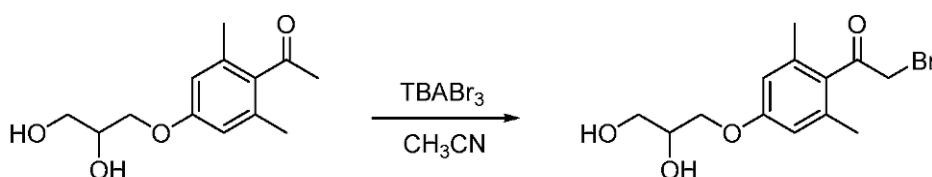
- 5 **2-Bromo-1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona.** A una solución de CH_3CN (6,0 ml) que contiene 1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (445,9 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr_3 (967,3 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (547,8 mg, 1,8 mmol) como aceite marrón en un 91 % de rendimiento: RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,60 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10-4,20 (s ancho, 1 H), 3,91-3,94 (m, 2 H), 3,79-3,80 (s, 1 H), 2,24 (s, 6 H), 1,27-1,29 (m, 3 H).



- 15 **1-(4-(2-Aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenoxi)propan-2-ol.** Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (547,8 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (138,5 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (3,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (30 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 1-(4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenoxi)propan-2-ol (332,5 mg, 1,2 mmol) como aceite amarillo en un 66 % de rendimiento: RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,62 (s, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 4,95 (s ancho, 2 H), 4,10-4,20 (s ancho, 1 H), 3,91-3,94 (m, 2 H), 3,75-3,79 (m, 1 H), 2,15 (s, 6 H), 1,26-1,28 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 279,7 ($M + \text{H}$) $^+$.

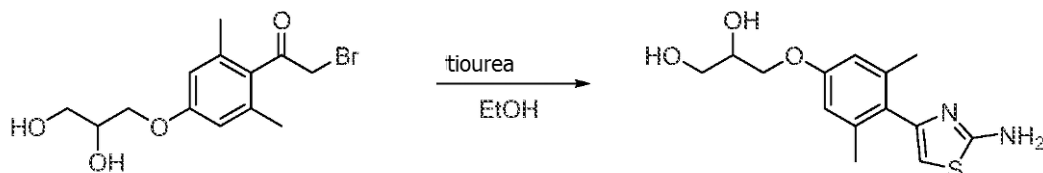


- 25 **1-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona.** Un recipiente de vidrio a presión cargado con 1-(4-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (2,00 g, 12,2 mmol, 1,0 equiv) y 3-cloropropano-1,2-diol (1,02 ml, 12,2 mmol, 1,0 equiv) en solución acuosa de NaOH al 50 % (20,0 ml) se calentó a 140 $^\circ\text{C}$ durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc . La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO_4 (s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 1-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,66 g, 7,0 mmol) como aceite amarillo en un 57 % de rendimiento: RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,57 (s, 2 H), 4,10-4,11 (m, 1 H), 4,08-4,09 (m, 2 H), 4,01-4,02 (m, 1 H), 3,74-3,75 (m, 1 H), 2,58-2,59 (s ancho, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 2,05-2,10 (s ancho, 1 H); IEP-EM: m/z 239,9 ($M + \text{H}$) $^+$.

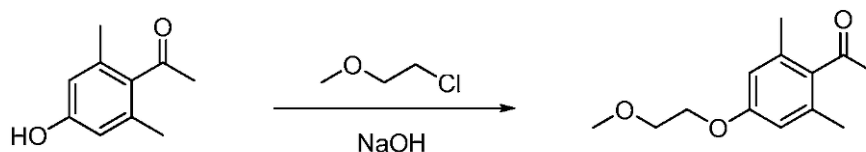


2-Bromo-1-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de CH_3CN (10,0 ml) que contiene 1-

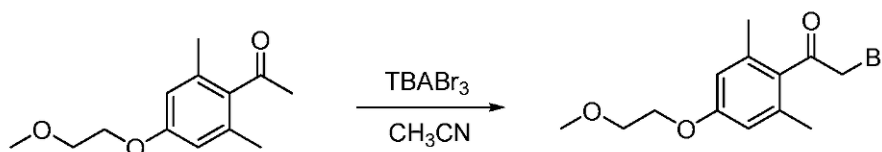
(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,0 g, 4,2 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr₃ (2,04 g, 4,2 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (741,9 mg, 2,3 mmol) como sólidos amarillos en un 56 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,60 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10-4,11 (m, 1 H), 4,03-4,04 (m, 2 H), 3,82-3,85 (m, 1 H), 3,75-3,76 (m, 1 H), 2,24 (s, 6 H).



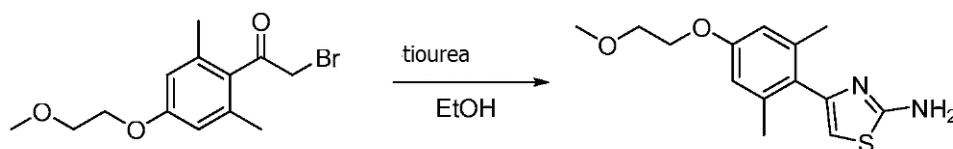
3-(4-(2-Aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenoxi)propano-1,2-diol. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (741,9 mg, 2,3 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (178,1 mg, 2,3 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (30 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 3-(4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenoxi)propano-1,2-diol (694,1 mg, 2,4 mmol) como sólidos amarillos en >99 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,76 (s, 2 H), 5,31-5,32 (m, 1 H), 3,99-4,00 (m, 1 H), 3,79-3,87 (m, 1 H), 3,78-3,79 (m, 1 H), 3,43-3,44 (m, 2 H), 3,37 (s ancho, 2 H), 2,15 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 295,6 (M + H)⁺.



1-(4-(2-Metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. Un recipiente de vidrio a presión cargado con 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (500 mg, 3,1 mmol, 1,0 equiv) y 1-cloro-2-metoxietano (0,28 ml, 3,1 mmol, 1,0 equiv) en solución acuosa de NaOH al 50 % (5,0 ml) se calentó a 140 °C durante 16 h. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, y se concentró a presión reducida dando 1-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (430,9 mg, 1,9 mmol) como aceite amarillo en 64 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,58 (s, 2 H), 4,09-4,10 (m, 2 H), 3,72-3,74 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 223,6 (M + H)⁺.

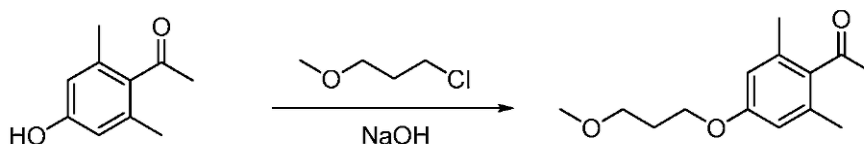


2-Bromo-1-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de CH₃CN (6,0 ml) que contiene 1-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (400 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr₃ (867,7 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (322,9 mg, 1,1 mmol) como sólidos amarillos en un 60 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,61 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,09-4,11 (m, 2 H), 3,73-3,75 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 2,24 (s, 6 H).

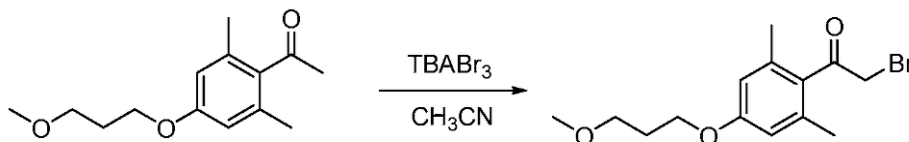


4-(4-(2-Metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (322,9 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (81,61 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv) en

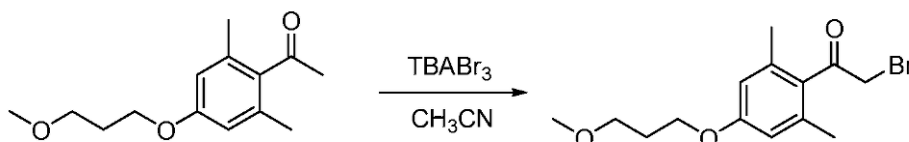
EtOH (3,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (20 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 4-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (281,0 mg, 1,0 mmol) como sólidos amarillos en un 94 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 6,76 (s, 2 H), 5,31-5,33 (m, 1 H), 4,09-4,11 (m, 2 H), 3,64-3,65 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 279,7 (M + H)⁺.



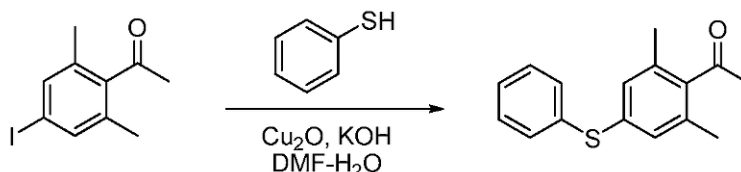
1-(4-(3-Metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. Un recipiente de vidrio a presión cargado con 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (800 mg, 4,9 mmol, 1,0 equiv) y 1-cloro-3-metoxipropano (528,97 mg, 4,9 mmol, 1,0 equiv) en solución acuosa de NaOH al 50 % (10,0 ml) se agitó a 140 °C durante 16 h. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida dando 1-(4-(3-metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (987,8 mg, 4,2 mmol) como aceite amarillo en un 86 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 6,56 (s, 2 H), 4,02-4,04 (m, 2 H), 3,53-3,55 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 2,02-2,04 (m, 3H); IEP-EM: m/z 237,7 (M + H)⁺.



2-Bromo-1-(4-(3-metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de CH₃CN (15,0 ml) que contiene 1-(4-(3-metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (987,8 mg, 4,2 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr₃ (2,02 g, 4,2 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-(4-(3-metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,23 g, 3,9 mmol) como aceite amarillo en un 93 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,58 (s, 2 H), 4,24-4,35 (m, 2 H), 4,03-4,05 (m, 2 H), 3,53-3,55 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 6 H), 2,01-2,06 (m, 2 H).

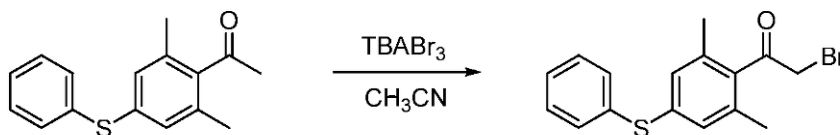


4-(4-(3-Metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(4-(3-metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (500,0 mg, 1,6 mmol), 1,0 equiv) y tiourea (126,8 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 4-(4-(3-metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (328,9 mg, 1,1 mmol) como sólidos amarillos en un 71 % de rendimiento; RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,35 (s ancho, 1 H), 9,00 (s ancho, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 4,04-4,05 (m, 2 H), 3,54-3,56 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,19 (s, 6 H), 2,03-2,06 (m, 2 H); IEP-EM m/z 293,8 (M + H)⁺.

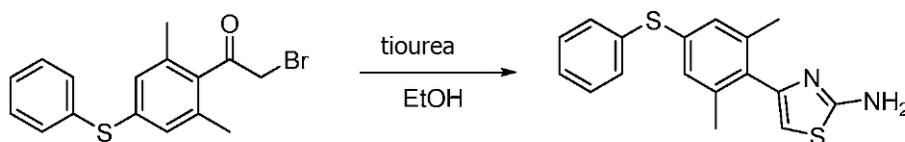


1-(2,6-Dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona. Una mezcla de 1-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)etanona (1,5 g, 5,5 mmol), 1,0 equiv), bencenotiol (0,60 ml, 8,2 mmol, 1,5 equiv), óxido de cobre(I) (39,2 mg, 0,3 mmol, 0,05 equiv), e hidróxido de

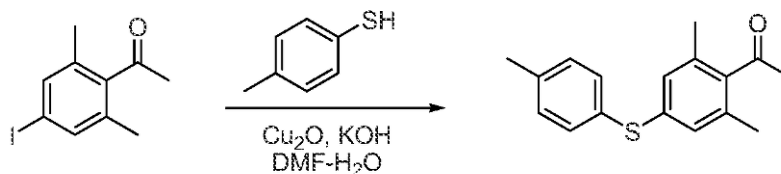
potasio (614,1 mg, 11,0 mmol, 2,0 equiv) en DMF (4,4 ml) y H₂O (1,1 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con éter (2 × 20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (931 mg, 3,6 mmol) como aceite amarillo en un 66 % de rendimiento: RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,34-7,35 (m, 5 H), 6,97 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,17 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 257,0 (M + H)⁺.



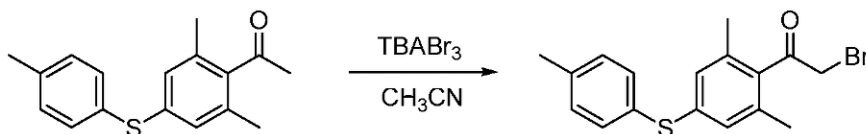
2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona. A una solución de CH₃CN (15,0 ml) que contiene 1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (816,3 mg, 3,2 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr₃ (1,54 g, 3,2 mmol), 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (591,7 mg, 1,6 mmol) como aceite amarillo en 55 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,36-7,42 (m, 5 H), 7,01 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 2,13 (s, 6 H).



4-(2,6-Dimetil-4-(feniltio)fenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (591,7 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (134,3 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (15,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 4-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)tiazol-2-amina (483,7 mg, 1,6 mmol) como sólidos amarillos en un 88 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,33-7,38 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 3 H), 7,06 (s ancho, 2 H), 6,89 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 2,07 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 313,8 (M + H)⁺.

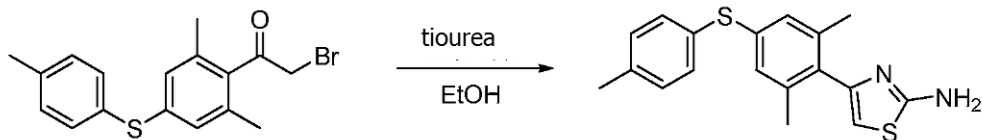


1-(2,6-Dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona. Una mezcla de 1-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)etanona (1,5 g, 5,5 mmol), 1,0 equiv), 4-metilbencenotiol 1,02 g, 8,2 mmol, 1,5 equiv), óxido de cobre(I) (39,2 mg, 0,3 mmol), 0,05 equiv), e hidróxido de potasio (614,1 mg, 11,0 mmol, 2,0 equiv) en DMF (4,4 ml) y H₂O (1,1 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con éter (2 × 20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (1,16 g, 4,3 mmol) como aceite amarillo en 79 % de rendimiento: RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,88 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,15 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 271,8 (M + H)⁺.

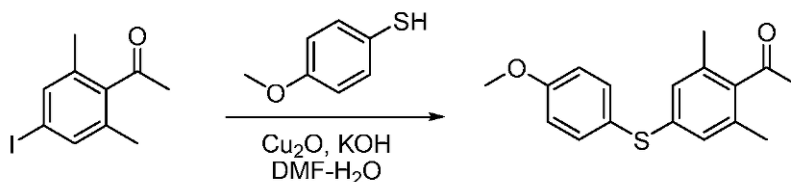


2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona. A una solución de CH₃CN (20,0 ml) que contiene 1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (1,0 g, 3,7 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr₃ (1,79 g, 3,7 mmol), 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se

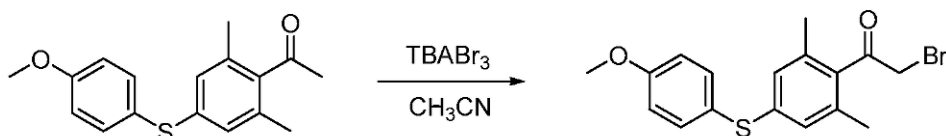
volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (394,8 mg, 1,1 mmol) como aceite amarillo en un 31 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H).



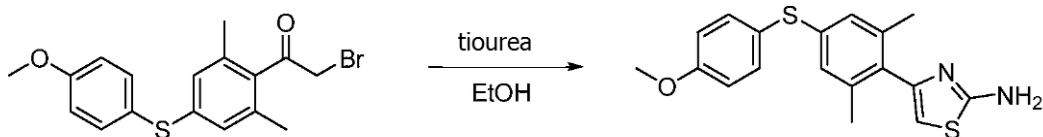
4-(2,6-Dimetil-4-(p-toliltio)fenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (394,8 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (86,04 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 4-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)tiazol-2-amina (371,9 mg, 1,1 mmol) como sólidos amarillos en >99 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,97 (s, 2 H), 6,87 (s, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: *m/z* 327,0 (*M* + *H*)⁺.



1-(4-(4-Metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona. Una mezcla de 1-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)etanona (1,5 g, 5,5 mmol, 1,0 equiv), 4-metoxibencenotiol (1,01 ml, 8,2 mmol, 1,5 equiv), óxido de cobre(I) (39,2 mg, 0,3 mmol, 0,05 equiv), e hidróxido de potasio (614,1 mg, 11,0 mmol, 2,0 equiv) en DMF (4,4 ml) y H₂O (1,1 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con éter (2 × 20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,41 g, 4,9 mmol) como aceite amarillo en un 90 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,79 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H); IEP-EM: *m/z* 287,6 (*M* + *H*)⁺.

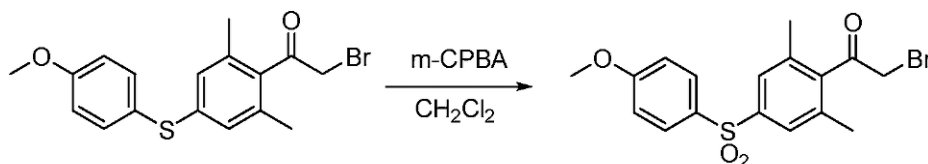


2-Bromo-1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de CH₃CN (20,0 ml) que contiene 1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,0 g, 3,5 mmol, 1,0 equiv) se añadió TBABr₃ (1,684 g, 3,5 mmol), 1,0 equiv. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 2-bromo-1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,06 g, 2,9 mmol) como aceite amarillo en un 83 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H).

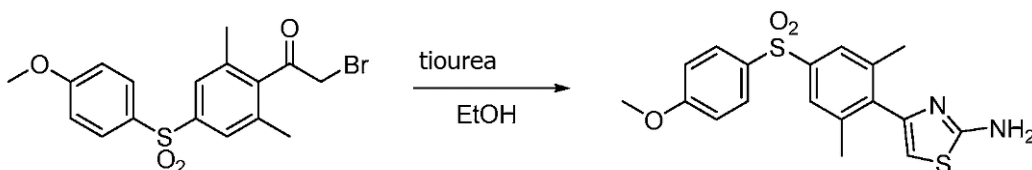


4-(4-(4-Metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(4-(4-

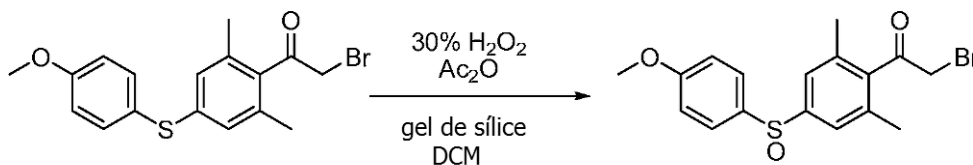
metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,06 g, 2,9 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (221,5 mg, 2,9 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5,0 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 4-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (890,9 mg, 2,6 mmol) como sólidos amarillos en un 90 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,86-6,87 (m, 4 H), 6,33 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); IEP-EM *m/z* 343,9 (M + H)⁺.



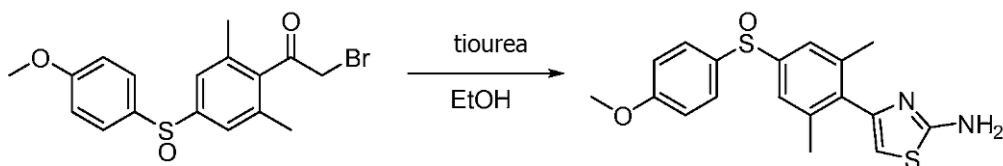
2-Bromo-1-(4-(4-metoxifenilsulfonyl)-2,6-dimetilfenil)etanona. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,0 g, 2,7 mmol, 1,0 equiv) y ácido m-cloroperoxibenzoico (1,69 g, 6,8 mmol, 2,5 equiv) en diclorometano (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(4-metoxifenilsulfonyl)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,09 g, 2,7 mmol) como sólidos blancos en >99 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,85-7,90 (m, 2 H), 7,57-7,60 (m, 2 H), 6,97-6,90 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,30 (s, 6 H).



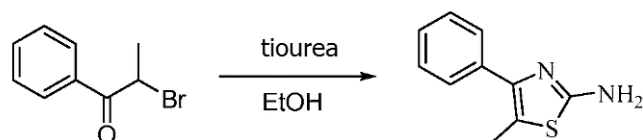
4-(4-(4-Metoxifenilsulfonyl)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(4-(4-metoxifenilsulfonyl)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,33 g, 3,4 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (254,8 mg, 3,4 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (5,0 ml) se calentó a reflujo durante 1,0 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se lavaron con hexanos dando 4-(4-(4-metoxifenilsulfonyl)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (839,2 mg, 2,2 mmol) como sólidos amarillos en un 65 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,61 (s, 2 H), 7,13 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 6,95 (s ancho, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,16 (s, 6 H); IEP-EM: *m/z* 375,6 (M + H)⁺.



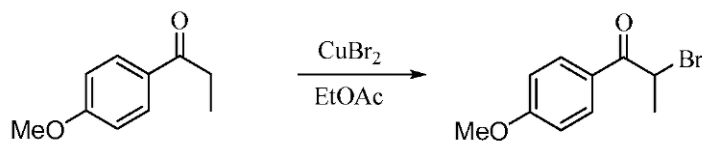
2-Bromo-1-(4-(4-metoxifenilsulfinil)-2,6-dimetilfenil)etanona. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (500,0 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv), anhídrido acético (0,14 ml, 1,5 mmol, 1,1 equiv), peróxido de hidrógeno al 30 % (55,86 mg, 1,6 mmol, 1,2 equiv) y gel de sílice (273,75 mg, 230-400 mallas) en diclorometano (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-(4-metoxifenilsulfinil)-2,6-dimetilfenil)etanona (235,4 mg, 0,6 mmol) como aceite amarillo pálido en un 48 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,41 (s, 2 H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,21 (s, 6 H).



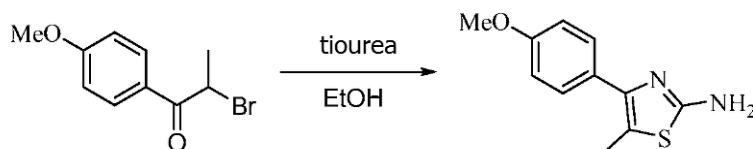
N-(4-(4-(4-Metoxifenilsulfinil)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida. Una mezcla de reacción que contiene 2-bromo-1-(4-(4-metoxifenilsulfinil)-2,6-dimetilfenil)etanona (235,4 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) y tiourea (47,0 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (5,0 ml) se calentó a reflujo durante 1,0 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se lavaron con hexanos dando N-(4-(4-(4-metoxifenilsulfinil)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (236,7 mg, 0,70 mmol) como sólidos amarillos en >99 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,34 (s, 2 H), 7,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 6,90 (s ancho, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H); IEP-EM *m/z* 359,0 (M + H)⁺.



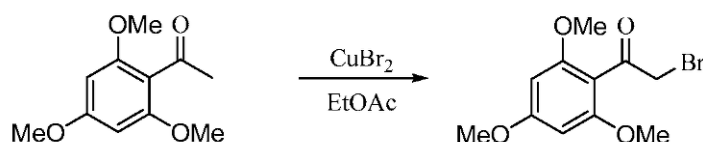
5-Metil-4-feniltiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona (3,00 g, 19,5 mmol) y tiourea (1,56 g, 20,5 mmol) en EtOH al 95 % (30 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 5-metil-4-feniltiazol-2-amina (4,07 g) como sólidos amarillos en un 77 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (s, 2 H), 7,54-7,49 (m, 5 H), 2,28 (s, 3 H).



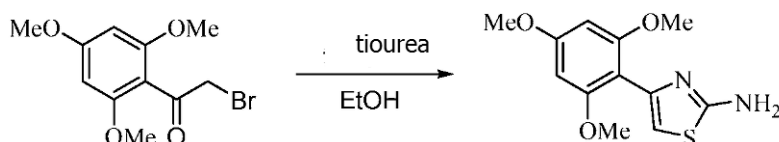
2-Bromo-1-(4-metoxifenil)propan-1-ona. A una solución de 1-(4-metoxifenil)propan-1-ona (5,01 g, 30,2 mmol) en EtOAc (120 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (CuBr₂, 13,6 g, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se dejó enfriar, y los sólidos resultantes se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-metoxifenil)propan-1-ona bruta (10,4 g) como aceite amarillo: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (2 H, m), 6,96 (2 H, m), 5,28-5,25 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,89 (d, 3 H).



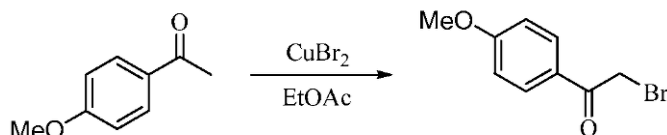
4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)propan-1-ona (10,4 g, 36,1 mmol) y tiourea (2,76 g, 36,2 mmol) en EtOH al 95 % (70 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-amina (6,16 g) como sólidos amarillos en un 78 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (s, 2 H), 7,46-7,44 (m, 2 H), 7,09-7,07 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H).



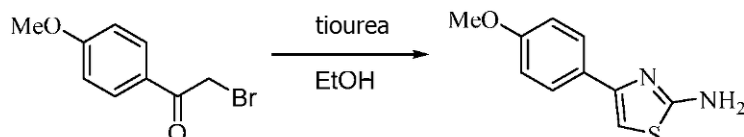
- 5 **2-Bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona.** A una solución de 1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona (5,0 g, 23,3 mmol) en EtOAc (100 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (CuBr₂, 10,4 g, 46,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se dejó enfriar, y los sólidos resultantes se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona bruta (2,70 g) 2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona como aceite amarillo: RMN de ¹H (500 MHz), CDCl₃) δ 6,11 (m, 2 H), 4,36 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,82 (s, 6 H).



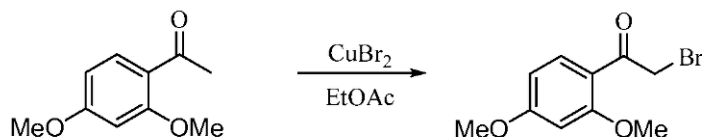
- 10 **4-(2,4,6-Trimetoxifenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona (2,49 g, 8,6 mmol) y tiourea (0,67 g, 8,7 mmol) en EtOH al 95 % (16 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,4,6-trimetoxifenil)tiazol-2-amina (1,75 g) como sólidos amarillos en >99 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz), DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,79 (s, 6 H).



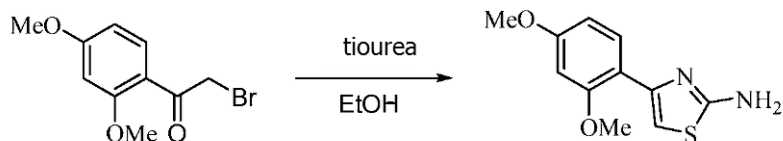
- 15 **2-Bromo-1-(4-metoxifenil)etanona.** A una solución de 1-(4-metoxifenil)etanona (15,2 g, 0,10 mol) en EtOAc (250 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (CuBr₂, 45,1 g, 0,20 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se dejó enfriar, y los sólidos resultantes se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona bruta (15,8 g) como aceite amarillo: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (m, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 4,41 (s, 3 H), 3,89 (s, 6 H).



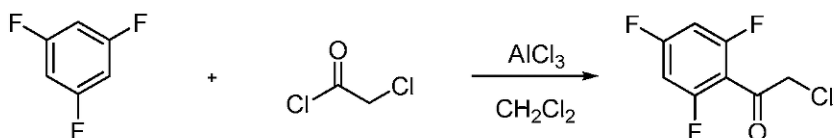
- 20 **4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (5,00 g, 21,8 mmol) y tiourea (1,72 g, 22,6 mmol) en EtOH al 95 % (40 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(4-metoxifenil)tiazol-2-amina (5,24 g) como sólidos amarillos en >99 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (d, 2 H), 6,99 (s, 2 H), 6,92-6,91 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H).



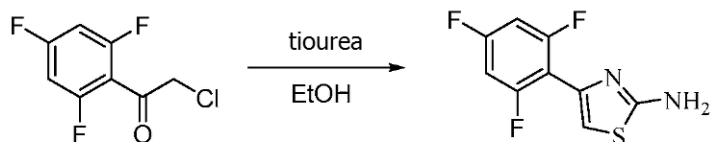
- 30 **2-Bromo-1-(2,4-dimetoxifenil)etanona.** A una solución de 1-(2,4-dimetoxifenil)etanona (10,0 g, 54,4 mmol) en EtOAc (220 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (CuBr₂, 24,3 g, 0,11 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se dejó enfriar, y los sólidos resultantes se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,4-dimetoxifenil)etanona bruta (14,5 g) como aceite amarillo: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (m, 2 H), 6,52 (m, 2 H), 4,57 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H).



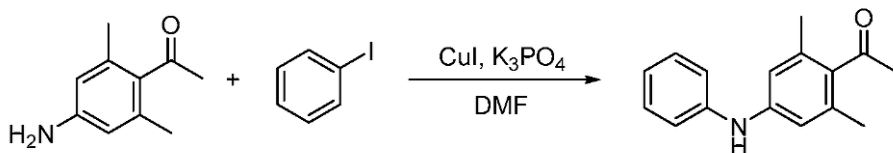
- 5 **4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-bromo-1-(2,4-dimetoxifenil)etanona (14,5 g, 55,8 mmol) y tiourea (4,32 g, 56,7 mmol) en EtOH al 95 % (110 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,4-dimetoxifenil)tiazol-2-amina (10,9 g) como sólidos amarillos en un 62 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz), $\text{DMSO}-d_6$ δ 8,60 (s, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,67-6,63 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H).



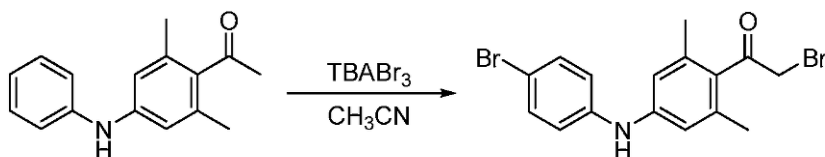
- 10 **2-Cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona.** A una solución agitada mecánicamente de 1,3,5-trifluorobenceno (6,0 ml, 58 mmol) en dicloroetano (14,0 ml) se añadió gradualmente AlCl_3 (15,5 g, 116 mmol) en un período de 15 min con precaución. Se observó un violento choque y generación de HCl gas. La mezcla se calentó cuidadosamente hasta reflujo, y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (5,5 ml, 69 mmol) en un período de 45 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 6,0 h. La solución se enfrió, se vertió cuidadosamente sobre una mezcla derretida de hielo / agua (200 ml) y la solución acuosa se extrajo con éter (3×50 ml). Las fases de éter reunidas se lavaron con HCl acuoso al 10 % (2×30 ml), NaOH acuoso 1,0 N (3×30 ml) y salmuera (25 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida dando 2-cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona (5,28 g) como sólidos amarillos en un 51 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,79-6,76 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H).
- 15



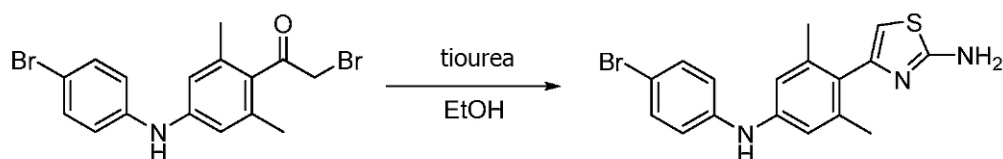
- 20 **4-(2,4,6-Trifluorofenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona (9,04 g, 43,5 mmol) y tiourea (3,51 g, 46,1 mmol) en EtOH al 95 % (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5,0 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,4,6-trifluorofenil)tiazol-2-amina (9,71 g) como sólidos color rosa-blanco en un 97 % de rendimiento: RMN de ^1H (500 MHz), $\text{DMSO}-d_6$ δ 7,26-7,22 (m, 2 H), 7,09 (s, 2 H), 6,77 (s, 1 H).



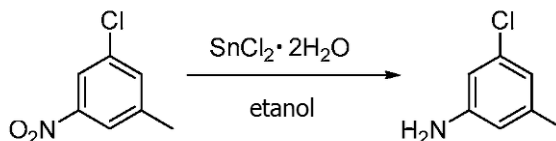
- 25 **1-(2,6-Dimetil-4-(fenilamino)fenil)etanona.** A una solución de 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)etanona (3,26 g, 20,0 mmol), K_3PO_4 (9,2 g, 40 mmol), y 1-yodobenceno (4,08 g, 20,0 mmol) en DMF (35,0 ml) se añadió CuI (761,8 mg, 40 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante una noche bajo N_2 . La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado reunido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(2,6-dimetil-4-(fenilamino)fenil)etanona como jarabe rojo-marrón: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,18 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 239,5 ($M + \text{H}$) $^+$.
- 30



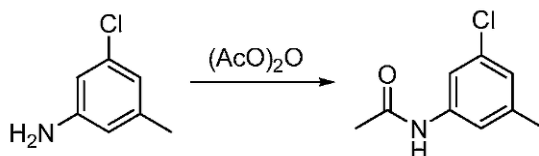
- 5 **1-(4-(4-Bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona.** A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(fenilamino)fenil)etanona (2,10 g, 8,78 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 4,24 g, 8,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 1-(4-(4-bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (2,01 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



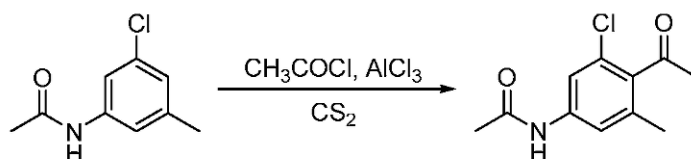
- 10 **4-(4-(4-Bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina.** Una solución de 1-(4-(4-bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (1,6 g, 4,0 mmol) y tiourea (0,79 g, 7,2 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando producto (1,1 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



- 15 **3-Cloro-5-metil-fenilamina.** Una solución de etanol (75 ml) que contiene 1-cloro-3-metil-5-nitro-benceno (5,0 g, 29 mmol) se añade con SnCl₂·2H₂O (32,8 g, 146 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3,0 h. La solución se concentró a vacío, y el residuo se volvió a disolver en NaOH acuoso, se filtró y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 3-cloro-5-metil-fenilamina (4,0 g) como sólidos amarillo claro en un 97 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,56 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,66 (s ancho, 2 H), 2,23 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 141,7 (M + H)⁺.
- 20

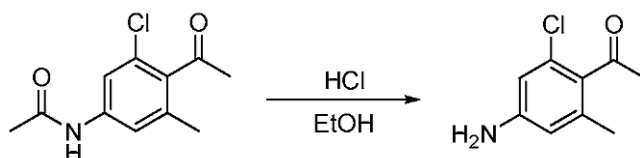


- 25 **N-(3-Cloro-5-metil-fenil)-acetamida.** Se mezcló anhídrido acético (6,7 ml) y 3-cloro-5-metil-fenilamina (5,0 g, 35 mmol) y se dejó reposo durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente dando N-(3-cloro-5-metil-fenil)acetamida (5,1 g) como sólidos amarillo claro en un 79 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,19 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H).

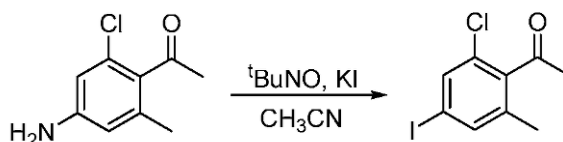


N-(4-Acetil-3-cloro-5-metil-fenil)-acetamida. Se añadió una solución de CS₂ seca (30 ml) que contiene N-(3-cloro-5-metil-fenil)acetamida (5,0 g, 27 mmol) y cloruro de acetilo (2,9 ml, 40,8 mmol) con cloruro de aluminio (9,1 g, 68

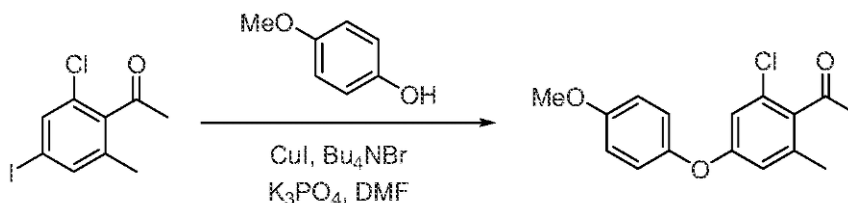
mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se dejó reposar durante 4,0 h. Se decantó el CS₂ y el jarabe que quedó se vertió en HCl con hielo. Los sólidos resultantes se recogieron, se volvieron a disolver en EtOH, y se decoloraron con carbón. La solución se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando *N*-(4-acetil-3-cloro-5-metilfenil)acetamida (5,2 g) como sólidos amarillo claro en un 85 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H).



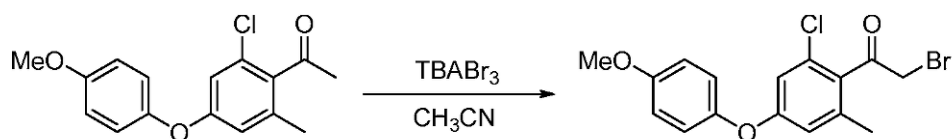
1-(4-Amino-2-cloro-6-metilfenil)etanona. Una solución en etanol (4,0 ml) que contiene *N*-(4-acetil-3-cloro-5-metilfenil)acetamida (0,53 g, 2,3 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1,6 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. La solución se añadió con NaOH acuoso al 10 % y los sólidos resultantes se recogieron dando 1-(4-amino-2-cloro-6-metilfenil)etanona (0,37 g) como sólidos amarillo claro en un 88 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,46 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 3,85 (s ancho, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H): IEP-EM: *m/z* 183,4 (*M* + *H*)⁺.



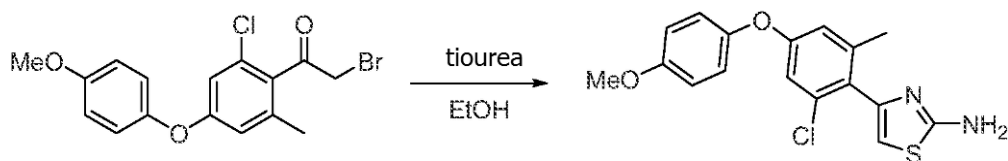
1-(2-Cloro-4-yodo-6-metil-fenil)-etanona. Una solución de CH₃CN (20 ml) que contiene KI (2,5 g, 15 mmol) y *tert*-butil nitrilo (2,00 ml, 16,9 mmol) se añadió con 1-(4-amino-2-cloro-6-metil-fenil)etanona (2,3 g, 12,5 mmol) en CH₃CN (13 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió en HCl acuoso (20 %, 23 ml). La solución se extrajo con EtOAc (20 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (23 ml), se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-(2-cloro-4-yodo-6-metilfenil)etanona (1,28 g) como aceite amarillo en un 35 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H).



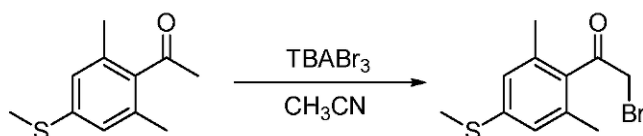
1-[2-Cloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-etanona. A una solución de 1-(2-cloro-4-yodo-6-metilfenil)etanona (1,1 g, 3,7 mmol), K₃PO₄ (1,6 g, 7,4 mmol), y 4-metoxifenol (0,55 g, 4,44 mmol) en DMF (55 ml) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,12 g, 0,37 mmol) y yoduro de cobre(I) (70 mg, 0,37 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 22 h. La solución se extrajo con EtOAc (10 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (11 ml), se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando 1-[2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil]etanona como aceite amarillo en 19 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 6,73 (d, *J* = 2,19 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 1,99 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).



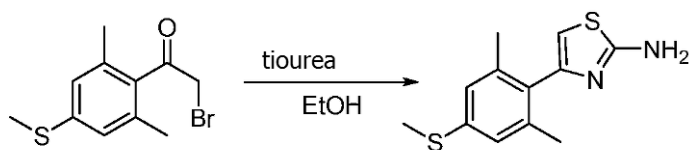
2-Bromo-1-[2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil]etanona. A una solución de 1-[2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil]etanona (0,20 g, 0,69 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) se añadió TBABr₃ (0,33 g, 0,69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona, que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



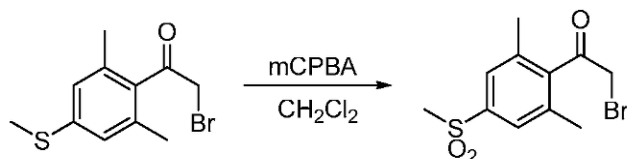
4-[2-Cloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-tiazol-2-ilamina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona y tiourea (63 mg, 0,83 mmol) en EtOH al 95 % (3,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-[2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil]tiazol-2-ilamina (0,10 g) como sólidos amarillos en un 42 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz), CDCl₃) δ 6,98 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,97 (s ancho, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H).



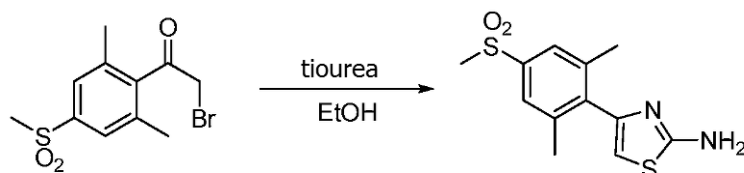
2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil)etanona. A una solución de 1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (3,30 g, 17,0 mmol) en acetonitrilo (34,0 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 8,19 g, 17,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil)etanona (5,2 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.



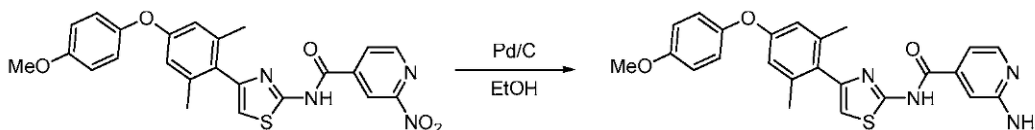
4-(2,6-Dimetil-4-(metiltio)fenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil)etanona (4,64 g, 17,0 mmol) y tiourea (1,29 g, 17,0 mmol) en EtOH al 95 % (24,3 ml) se calentó a reflujo durante 120 min. La solución se concentró y se añadió con agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (4,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil)tiazol-2-amina (1,9 g) como sólidos amarillo claro en un 45 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (s, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,15 (s, 6 H).



2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)etanona. A una solución de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil)etanona (4,92 g, 0,653 mol) en CH₂Cl₂ (36 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (70 %, 11,1 g, 1,63 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,0 h. La solución se filtró, y el filtrado se añadió con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄(s) anhidro y se concentró a presión reducida dando 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)etanona (7,6 g), que se usó directamente para la etapa siguiente sin posterior purificación.

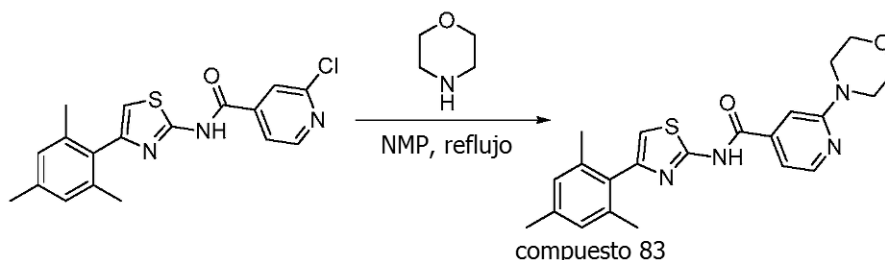


4-(2,6-Dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)etanona (7,60 g, 24,9 mmol) y tiourea (1,90 g, 25,0 mmol) en EtOH al 95 % (35,6 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se concentró y se añadió con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno (20 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a vacío dando 4-(2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)tiazol-2-amina (3,28 g) como sólidos amarillos en un 47 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz), CDCl₃) δ 7,64 (s, 2 H), 6,4 (s, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,26 (s, 6 H).



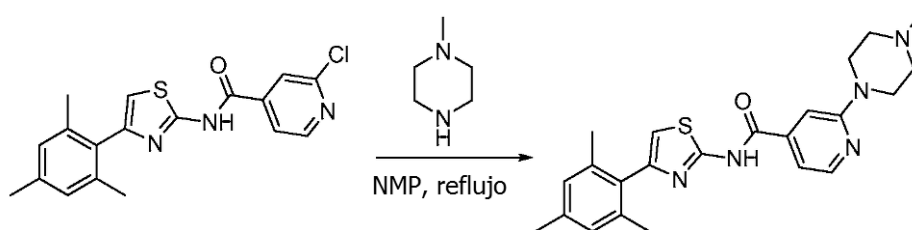
compuesto 128

2-Amino-N-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida. Una mezcla de N-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-nitroisonicotinamida (0,20 g, 0,40 mmol) y Pd/C (0,15 g, 10 % p/p) en etanol (10 ml) se agitó bajo H₂ durante una noche. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida proporcionando 2-amino-N-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (0,11 g) como sólidos amarillos en un 59 % de rendimiento: RMN de ¹H (500 MHz), DMSO-d₆) δ 7,88-7,89 (m, 1 H), 7,10-7,11 (m, 2 H), 6,95-6,97 (m, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 446,6 [M + H]⁺.



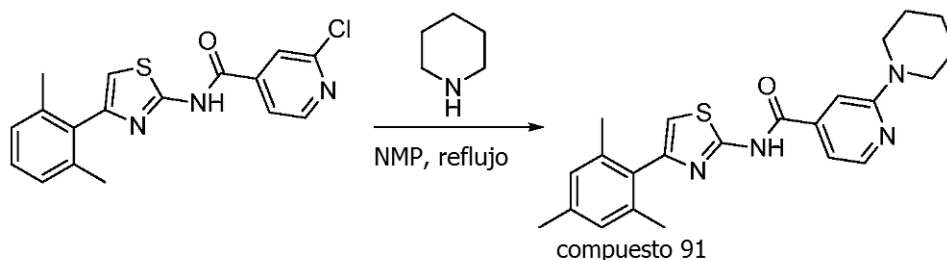
compuesto 83

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida. Una mezcla de 2-cloro-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (500,0 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv) y morfolina (1,5 ml, 16,8 mmol, 12 equiv) en metilpirrolidona (15,0 ml) se agitó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O con hielo (20,0 ml), y los sólidos resultantes se filtraron proporcionando N-(4-mesitiltiazol-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida (358,6 mg, 0,90 mmol) como sólidos amarillos en un 63 % de rendimiento: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 3,70-3,73 (m, 4 H), 3,53-3,55 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 409,3 (M + H)⁺.

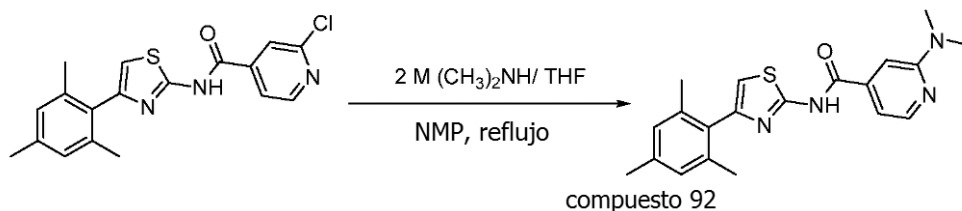


compuesto 84

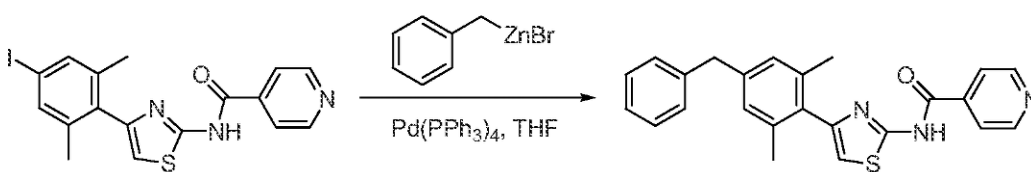
N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)isonicotinamida. Una mezcla de 2-cloro-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (300,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv) y 1-metilpiperazina (1,12 ml, 10,1 mmol, 12 equiv) en metilpirrolidona (9,0 ml) se agitó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se vertió H₂O con hielo (15,0 ml) y los sólidos resultantes se filtraron proporcionando N-(4-mesitiltiazol-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)isonicotinamida (95,6 mg, 0,20 mmol) como sólidos amarillos en un 27 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,83-6,86 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 3,63-3,65 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,04 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 422,1 (M + H)⁺.



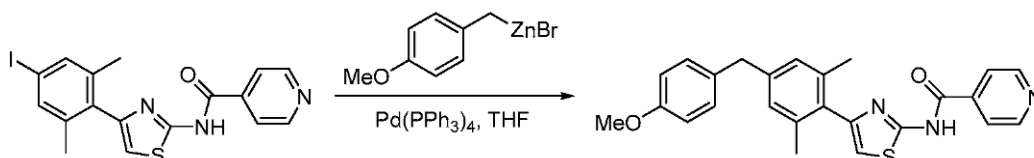
N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piperidin-1-il)isonicotinamida. Una mezcla de 2-cloro-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (200 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv) y piperidina (0,70 ml, 6,7 mmol, 12 equiv) en metilpirrolidona (6,0 ml) se agitó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O con hielo (10,0 ml) y los sólidos resultantes se filtraron. Los sólidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando N-(4-mesitiltiazol-2-il)-2-(piperidin-1-il)isonicotinamida (87,2 mg, 0,20 mmol) como sólidos amarillos en un 38 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,83-6,90 (m, 3 H), 6,79 (s, 1 H), 3,61-3,63 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H), 1,57-1,67 (m, 6 H); IEP-EM: m/z 407,2 (M + H)⁺.



2-(Dimetilamino)-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida Una mezcla de 2-cloro-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (200 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv), carbonato de cesio (2,73 g, 0,6 mmol, 15 equiv) y dimetilamina 2,0 M en THF (3,4 ml, 6,7 mmol, 12 equiv) en DMF (6,0 ml) se calentó a refluxo durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O con hielo (10,0 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 % de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionando 2-(dimetilamino)-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (5,5 mg, 0,10 mmol) como sólidos amarillos en un 3,0 % de rendimiento: RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 6,85 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 3,16 (s, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,09 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 367,1 (M+H)⁺.

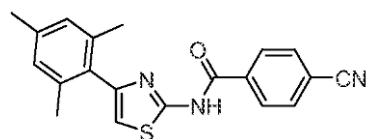


N-(4-(4-Bencil-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida. Una solución en THF de bromuro de bencilcinc(II) (4,0 ml, 2,0 mmol) se añadió a una solución desgasificada de N-(4-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (435 mg, 1,0 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (57,8 mg, 0,10 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 16 h bajo N₂ y luego se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando N-(4-(4-bencil-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,10-7,26 (m, 3 H), 6,80 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 2,04 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 399,9 (M + H)⁺.



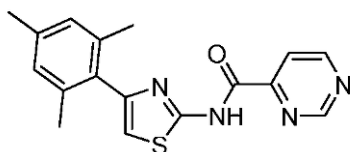
compuesto 119

N-(4-(4-(4-Metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida. Una solución en THF de bromuro de 4-metoxibencilcinc(II) (4,0 ml, 2,0 mmol) se añadió a una solución desgasificada de N-(4-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (435 mg, 1,0 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (57,8 mg, 0,10 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h bajo N₂ y luego se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando N-(4-(4-(4-metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 1,98 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 399,9 (M + H)⁺.

Compuestos ejemplo y datos fisicoquímicos**4-Ciano-N-(4-mesitiltiazol-2-il)benzamida**

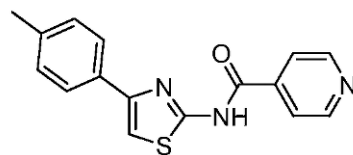
compuesto 4

- 15 Rendimiento: 67 %; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, 2 H), 8,02 (d, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 348,0 (M + H)⁺.

**N-(4-mesitiltiazol-2-il)pirimidin-3-carboxamida**

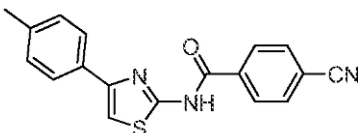
compuesto 5

- 20 Rendimiento: 62 %; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1 H), 9,15 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 325,1 (M + H)⁺.

**N-(4-p-Toliltiazol-2-il)isonicotinamida**

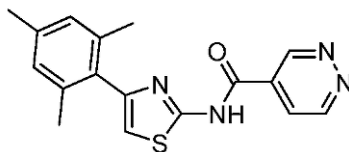
compuesto 6

- 25 Rendimiento: 8,6 %; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,65-7,63 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,34 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 295,9 (M + H)⁺.

**4-Ciano-N-(4-p-toliltiazol-2-il)benzamida**

compuesto 7

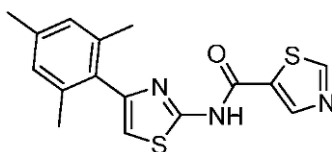
- 30 Rendimiento: 63 %; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,34 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 317,9 (M - H)⁻.



N-(4-Mesitiltiazol-2-il)piridazin-4-carboxamida

compuesto 8

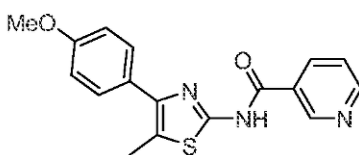
5 Rendimiento: 62 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,72 (s, 1 H), 9,50 (d, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,94 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 324,5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



N-(4-Mesitiltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida

compuesto 9

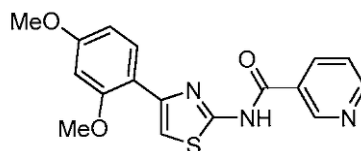
10 Rendimiento: 40 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,36 (s, 1 H), 8,82 (s ancho, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 329,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)nicotinamida

compuesto 14

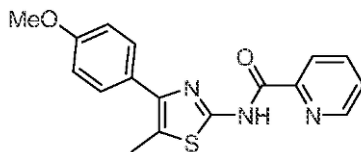
15 Rendimiento: 74 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (d, 1 H), 8,73-8,72 (m, 1 H), 8,15-8,14 (m, 1 H), 7,42-7,41 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 6,87-6,85 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,51 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 325,3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.



N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida

compuesto 15

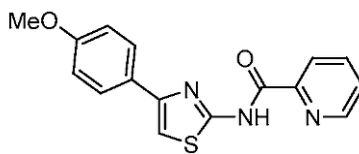
20 Rendimiento: 87 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1 H), 8,82-8,81 (m, 1 H), 8,39-8,36 (m, 1 H), 7,80-7,79 (m, 1 H), 7,48-7,46 (m, 1 H), 7,43-7,39 (m, 1 H), 6,58-6,55 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 341,4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.



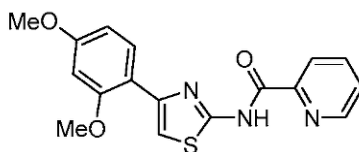
N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)picolinamida

compuesto 16

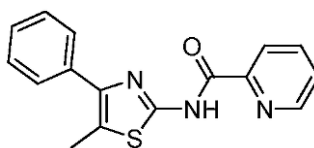
25 Rendimiento: >99 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10,55 (s, 1 H), 8,65-8,64 (m, 1 H), 8,30-8,29 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,54-7,53 (m, 1 H), 6,99-6,98 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 325,6 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

**N-(4-(4-Metoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida****compuesto 17**

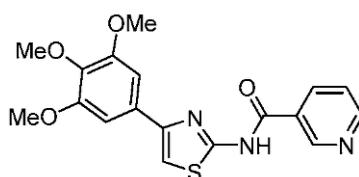
5 Rendimiento: >99 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,98 (s, 1 H), 8,78-8,77 (m, 1 H), 8,19-8,17 (m, 1 H), 8,11-8,09 (m, 1 H), 7,89-7,87 (m, 2 H), 7,74-7,71 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,00-6,99 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 310,0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

**N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida****compuesto 18**

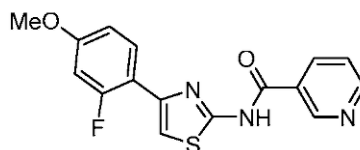
10 Rendimiento: 89 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,9 (s, 1 H), 8,79-8,78 (m, 1 H), 8,20-8,19 (m, 1 H), 8,12-8,07 (m, 1 H), 7,75-7,74 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 6,68-6,63 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H); ESI MS: m/z 340,3 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

**N-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)picolinamida****compuesto 19**

15 Rendimiento: 90 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,9 (s, 1 H), 8,76-8,77 (m, 1 H), 8,18-8,19 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 7,69-7,73 (m, 3 H), 7,45-7,48 (m, 1 H), 7,36-7,38 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 295,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

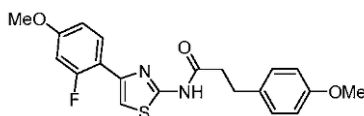
**N-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)thiazol-2-il)nicotinamida****compuesto 20**

20 Rendimiento: 78 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,24 (d, 1 H), 8,79 (t, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,58-7,60 (m, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 3,85 (s, 6 H), 3,69 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 372,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

**N-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)nicotinamida****compuesto 21**

25 Rendimiento: 81 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (d, 1 H), 8,80 (t, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H),

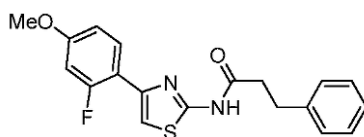
7,58-7,60 (m, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 6,90-6,98 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 330,0 [M + H]⁺.



***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida**

compuesto 22

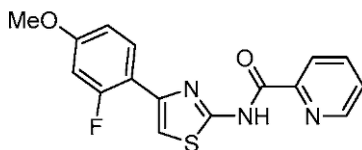
- 5 Rendimiento: 53 %: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,01 (s, 1 H), 7,82-7,86 (m, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,63-6,84 (m, 6 H), 3,80 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 2,77 (t, 2 H), 2,29 (t, 3 H); IEP-EM: m/z 387,0 [M + H]⁺.



***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-fenilpropanamida**

compuesto 23

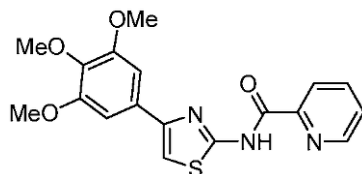
- 10 Rendimiento: 45 %: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,87 (s, 1 H), 7,83-7,87 (m, 1 H), 7,15-7,27 (m, 5 H), 7,95 (d, 2 H), 6,62-6,73 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,86 (t, 2 H), 2,36 (t, 2 H); IEP-EM: m/z 356,0 [M + H]⁺.



***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida**

compuesto 24

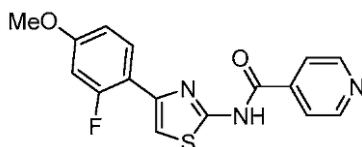
- 15 Rendimiento: 77 %: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 1 H), 8,79 (d, 2 H), 8,02-8,21 (m, 3 H), 7,74 (t, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 6,90-6,97 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 330,0 [M + H]⁺.



***N*-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida**

compuesto 25

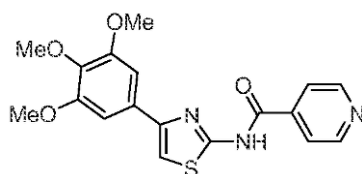
- 20 Rendimiento: 75 %: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,11 (t, 1 H), 7,78-7,82 (m, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 3,86 (s, 6 H), 3,69 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 372,0 [M + H]⁺.



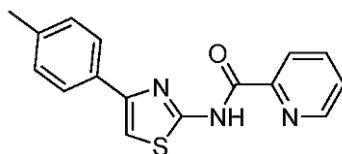
***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 26

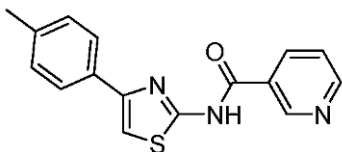
- 25 Rendimiento: 84 %: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, 2 H), 7,99-8,03 (m, 3 H), 7,48 (d, 1 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H); ES1-MS: m/z 330,0 [M + H]⁺.

**N-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida****compuesto 27**

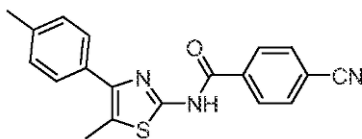
5 Rendimiento: 82 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (d, 2 H), 8,00-8,01 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 3,85 (s, 6 H), 3,70 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 372,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

**N-(4-p-Toliltiazol-2-il)picolinamida****compuesto 28**

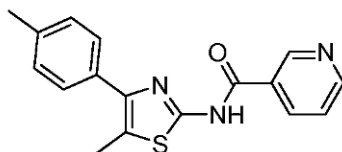
10 Rendimiento: 6,7 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10,96 (s ancho, 1 H), 9,11 (s ancho, 1 H), 8,75 (s ancho, 1 H), 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,33 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 293,7 $(\text{M} - \text{H})^-$,

**N-(4-p-Toliltiazol-2-il)nicotinamida****compuesto 29**

15 Rendimiento: 83 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,2,4 (s, 1 H), 8,68 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 2,39 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 295,6 $(\text{M} + \text{H})^+$.

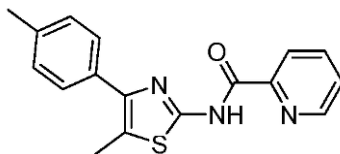
**4-Ciano-N-(5-metil-4-p-toliltiazol-2-il)benzamida****compuesto 30**

20 Rendimiento: 36 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 332,0 $(\text{M} - \text{H})^-$.

**N-(5-Metil-4-p-toliltiazol-2-il)nicotinamida****compuesto 31**

25 Rendimiento: 56 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 1 H), 8,63 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H),

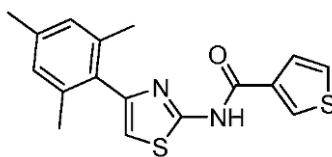
7,29-7,21 (m, 3 H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 310,3 (M + H)⁺.



***N*-(5-Metil-4-p-toliltiazol-2-il)picolinamida**

compuesto 32

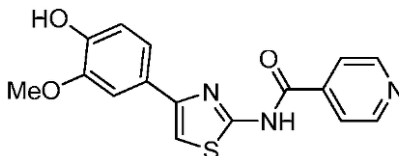
- 5 Rendimiento: 79 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,11 (s, 1 H), 8,64 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 3 H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 309,0 (M - H)⁻.



***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida**

compuesto 33

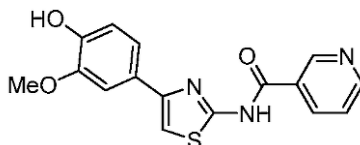
- 10 Rendimiento: 37 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,59 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,69-7,76 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 327,1 (M - H)⁻.



***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 34

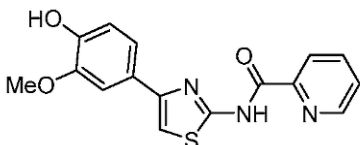
- 15 Rendimiento: 54 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (d, 2 H), 8,00 (d, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,11 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), IEP-EM: m/z 327,9 (M + H)⁺.



***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida**

compuesto 35

- 20 Rendimiento: 44 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,45-8,48 (m, 1 H), 7,65-7,67 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H); BSI-MS: m/z 328,0 (M + H)⁺.

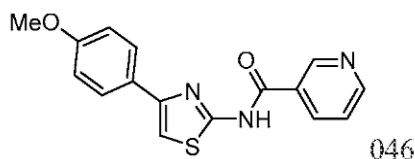


***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida**

compuesto 36

- 25 Rendimiento: 37 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,74-7,75 (m, 1 H),

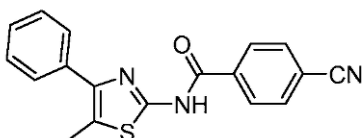
7,57 (d, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 328,1 (M + H)⁺.



***N*-(4-(4-Metoxifenil)thiazol-2-il)nicotinamida**

compuesto 37

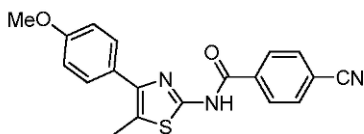
- 5 Rendimiento: 94 %; RMN de ¹H (500 MHz), DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s, 1 H), 9,23 (m, 1 H), 8,80 (m, 1 H), 8,46-8,43 (m, 1 H), 7,90-7,88 (m, 2 H), 7,61-7,56 (m, 1 H), 7,02-7,00 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 310,0 [M - H]⁻.



4-Ciano-*N*-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)benzamida

compuesto 38

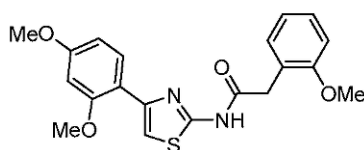
- 10 Rendimiento: 99 %; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,41-7,40 (m, 2 H), 7,30-7,29 (m, 2 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 320,0 [M + H]⁺.



4-Ciano-*N*-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)benzamida

compuesto 39

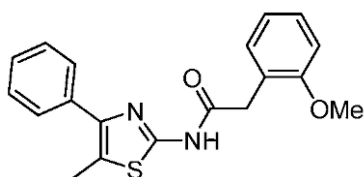
- 15 Rendimiento: 66 %; RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,18-8,17 (m, 2 H), 7,92-7,90 (m, 2 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,01-7,00 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,50 (s, 2 H); IEP-EM m/z 349,5 [M + H]⁺.



***N*-(4-(2,4-Dimetoxifenil)thiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida**

compuesto 40

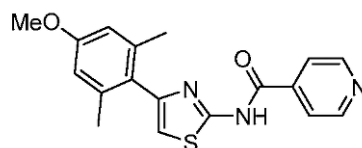
- 20 Rendimiento: 85 %; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,3 (s, 1 H), 7,99-7,97 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 6,90 (m, 1 H), 6,66-6,61 (m, 2 H). 3,89 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,75-3,74 (m, 5 H); IEP-EM: m/z 385,1 [M + H]⁺.



2-(2-Metoxifenil)-*N*-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)acetamida

compuesto 41

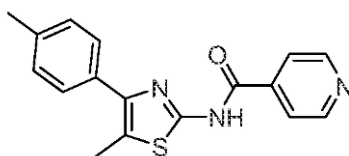
Rendimiento: 76 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1 H), 7,56-7,55 (m, 2 H), 7,43-7,40 (m, 2 H), 7,34-7,33 (m, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 339,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



***N*-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida**

5 **compuesto 42**

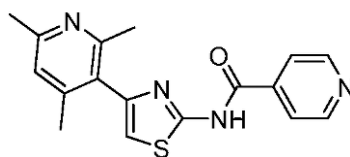
Rendimiento: 69 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,32 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 1,91 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 340,0 $(\text{M} + \text{H})^+$.



***N*-(5-Metil-4-p-toliltiazol-2-il)isonicotinamida**

10 **compuesto 43**

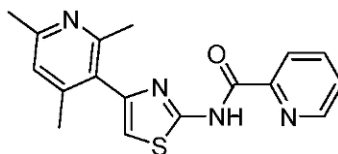
Rendimiento: 54 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 309,9 $(\text{M} + \text{H})^+$.



***N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)isonicotinamida**

15 **compuesto 44**

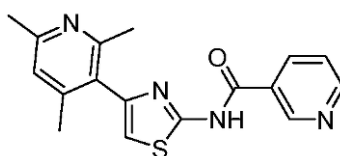
Rendimiento: 51 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 324,5 $(\text{M} + \text{H})^+$.



***N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)picolinamida**

20 **compuesto 45**

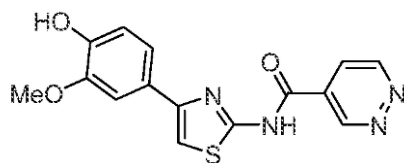
Rendimiento: 18 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,22 (s, 1 H), 8,65 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,133 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 325,0 $(\text{M} + \text{H})^+$.



***N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)nicotinamida**

25 **compuesto 46**

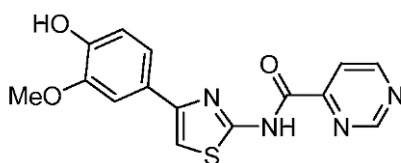
Rendimiento: 18 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 325,1 ($M + H$) $^+$.



***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)thiazol-2-il)piridazin-4-carboxamida**

5 **compuesto 47**

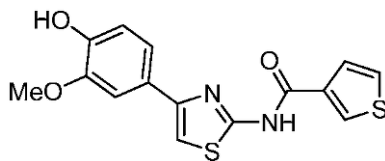
Rendimiento: 54 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,75 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 8,28-8,30 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,46-7,48 (m, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,12 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 329,4 ($M + H$) $^+$.



***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)thiazol-2-il)pirimidin-4-carboxamida**

10 **compuesto 48**

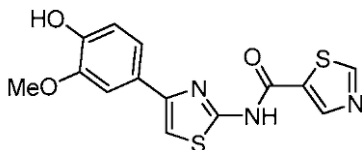
Rendimiento: 44 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (d, 1 H), 9,19 (d, 1 H), 8,22-8,23 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,45-7,47 (m, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,12 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 328,9 ($M + H$) $^+$.



***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)thiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida**

15 **compuesto 49**

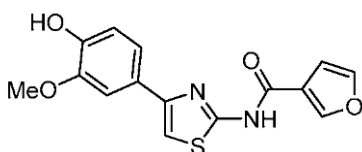
Rendimiento: 37 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 (d, 1 H), 7,73-7,75 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,42-7,44 (m, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,09 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 333,0 ($M + H$) $^+$.



***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)thiazol-2-il)thiazol-5-carboxamida**

20 **compuesto 50**

Rendimiento: 37 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,11 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 333,9 ($M + H$) $^+$.

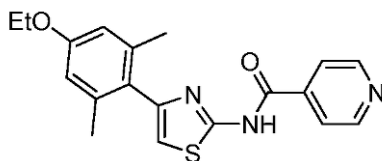


***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)thiazol-2-il)furan-5-carboxamida**

25 **compuesto 51**

Rendimiento: 32 %; RMN de ^1H (500 MHz), $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,41-7,43 (m, 1 H),

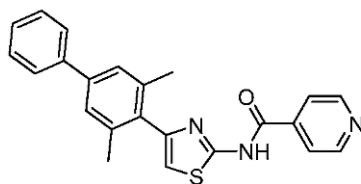
7,08-7,18 (m, 4 H), 6,93 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 316,9 (M + H)+.



***N*-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 52

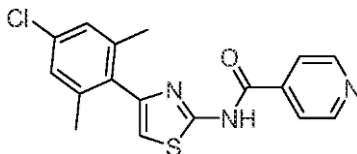
- 5 Rendimiento: 88 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,58(d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 3,95 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 1,94 (s, 6 H), 1,41(t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); IEP-EM: m/z 353,6 (M + H)+.



***N*-(4-(3,5-Dimetilbifenil-4-il)tiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 53

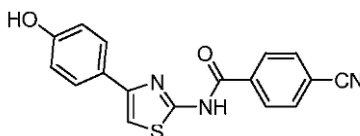
- 10 Rendimiento: 78 %, RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (m, 2 H), 7,53-7,44 (m, 5 H), 7,37 (m, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 2,02 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 385,7 (M + H)+.



***N*-(4-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 55

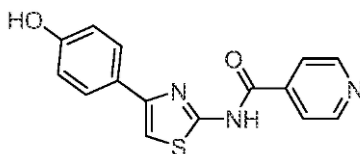
- 15 Rendimiento: 89 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 6,81 (m, 3 H), 1,92 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 343,8 (M + H)+.



4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxifenil)tiazol-2-il)benzamida

compuesto 56

- 20 Rendimiento: 38 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (d, 2 H), 8,09 (d, 2 H), 7,88 (d, 2 H), 7,31 (d, 2 H). 7,04-7,08 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 322,0 (M + H)+.

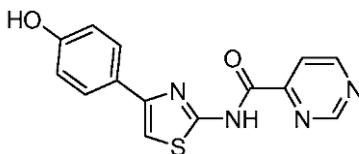


***N*-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 57

- 25 Rendimiento: 75 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (d, 2 H), 8,01-8,06 (m, 2 H), 7,89 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H),

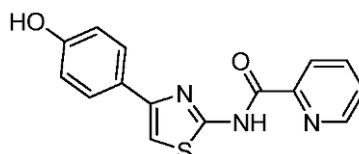
7,05-7,09 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 297,6 (M + H)+.



***N*-(4-(4-Hidroxifenil)thiazol-2-il)pirimidin-4-carboxamida**

compuesto 58

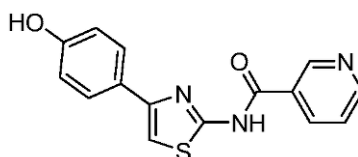
- 5 Rendimiento: 48 %; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1 H), 9,18 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,86-7,91 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,06-7,09 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 192,5 (M - 106, aminotiazol).



***N*-(4-(4-Hidroxifenil)thiazol-2-il)picolinamida**

compuesto 59

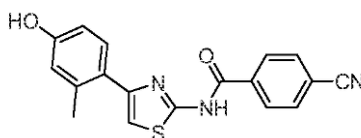
- 10 Rendimiento: 49 %; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,07-8,10 (m, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,73-7,75 (m, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,05-7,08 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 297,7 (M + H)+.



***N*-(4-(4-Hidroxifenil)thiazol-2-il)nicotinamida**

compuesto 60

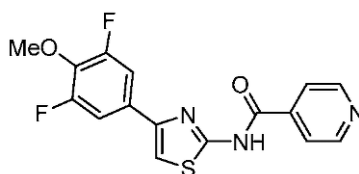
- 15 Rendimiento: 49 %; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,26 (d, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,65-7,67 (m, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 7,05-7,08 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 297,6 (M + H)+.



4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxi-2-metilfenil)thiazol-2-il)benzamida

compuesto 61

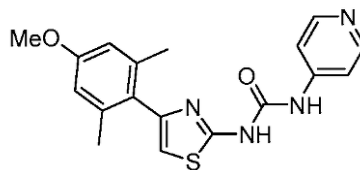
- 20 Rendimiento: 48 %; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,30 (m, 2 H), 8,04-8,11 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 7,00-7,20 (m, 4 H), 6,67 (s, 1 H); IEP-EM: m/z 335,7 (M + H)+.



***N*-(4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 62

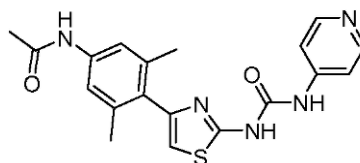
- 25 Rendimiento: 67 %; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 13,10 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,70-7,72 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H); IEP-EM m/z 348,0 (M + H)+



1-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(piridin-4-il)urea

compuesto 67

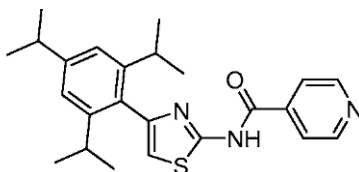
5 Rendimiento: 40 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,49 (s ancho, 1 H), 8,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 7,94 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,74 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 354,8 ($M + H$) $^+$.



N-(3,5-Dimetil-4-(2-(3-piridin-4-ilureido)tiazol-4-il)fenil)acetamida

compuesto 68

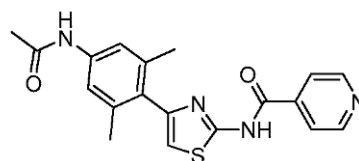
10 Rendimiento: 73 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,87 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 7,32 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 2,04 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 381,8 ($M+H$) $^+$.



N-(4-(2,4,6-Triisopropilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 73

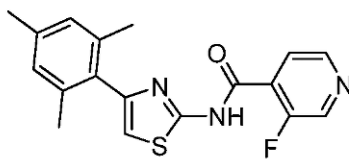
15 Rendimiento: 62 %; RMN de ^1H (500 MHz), CDCl_3) δ 8,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,06 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 2,64 (m, 2 H), 1,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 12 H); IEP-EM: m/z 407,9 ($M + H$) $^+$.



N-(4-(4-Acetamido-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 74

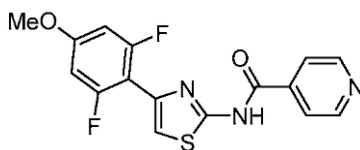
20 Rendimiento: 39 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,03 (s ancho, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 8,80 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,34 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 2,06 (s, 6H); IEP-EM: m/z 385,7 ($M + H$) $^+$.



3-Fluoro-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 77

Rendimiento: 23 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,32 (s ancho, 1 H), 8,57 (m, 2 H), 7,80 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,96 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 341,9 (M + H) $^+$.

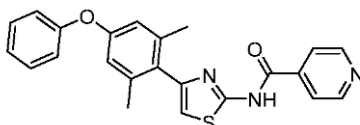


***N*-(4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

5

compuesto 78

Rendimiento: 49 %; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 13,13 (s, 1 H), 8,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 8,00 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 6,86-6,88 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 348,7 (M + H) $^+$.

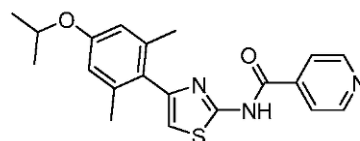


***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

10

compuesto 79

Rendimiento: 30 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,78 es, 2 H), 2,07 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 401,8 (M + H) $^+$.

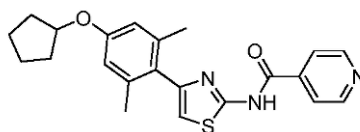


15

***N*-(4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 82

Rendimiento: 80 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,30 (s, 2 H), 4,43 (m, 1 H), 1,89 (s, 6 H), 1,31(d, $J = 6,0$ Hz, 6 H); IEP-EM: m/z 368,1 (M + H) $^+$.

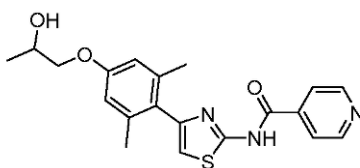


20

***N*-(4-(4-(Ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 85

Rendimiento: 62 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 4,68 (m, 1 H), 1,95 (s, 6 H), 1,80-1,92 (m, 6 H), 0,85 (m, 2 H); IEP-EM: m/z 394,1 (M + H) $^+$.



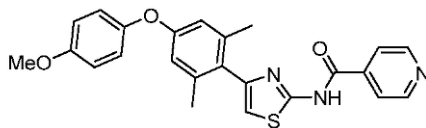
25

***N*-(4-(4-(2-Hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 94

Rendimiento: 4,0 %; RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,80 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 6,81 (s, 1 H),

6,55 (s, 2 H). 4,19-4,25 (s ancho, 1 H), 4,10-4,15 (m, 1 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,82 (m, 1 H), 2,05 (s, 6 H), 1,28 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 384,7 (M + H)⁺.

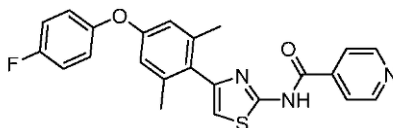


N-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

5

compuesto 95

Rendimiento: 95 %; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 6,90-6,96 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 6,45 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 1,92 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 431,7 (M + H)⁺.

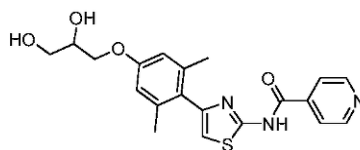


N-(4-(4-(4-Fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

10

compuesto 96

Rendimiento: 17 %; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 6,94 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 1,92 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 420,2 (M + H)⁺.

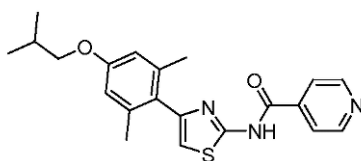


N-(4-(4-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

15

compuesto 97

Rendimiento: 12 %; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8,78 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,98 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 4,95-4,96 (m, 1 H), 4,68-4,69 (m, 1 H), 3,97-3,98 (m, 1 H), 3,84-3,85 (m, 1 H), 3,78-3,79 (m, 1 H), 2,06 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 400,7 (M + H)⁺.

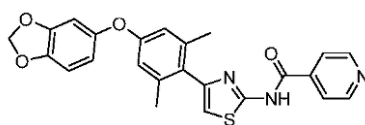


20

N-(4-(4-Isobutoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 100

Rendimiento: 99 %; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 3,62 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,91 (s, 6 H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6 H); IEP-EM: m/z 381,1 (M + H)⁺.

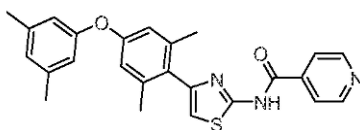


25

N-(4-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 101

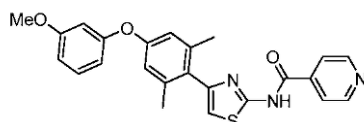
Rendimiento: 92 %; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,43-6,52 (m, 4 H), 6,00 (s, 2 H), 1,93 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 445,9 (M + H)⁺.



***N*-(4-(4-(3,5-Dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 102

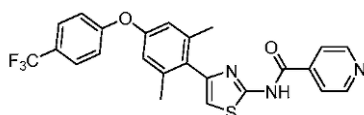
5 Rendimiento: 94 %; RMN de ^1H (500 MHz), CDCl_3 δ 8,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 6,61 (s, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 2,02 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 429,8 (M + H) $^+$.



***N*-(4-(4-(3-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 107

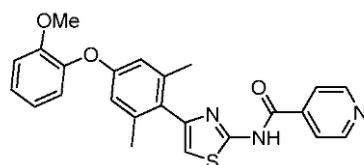
10 Rendimiento: 51 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,69 (m, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,51 (m, 2 H), 6,47 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 1,94 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 431,6 (M + H) $^+$.



***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(4-trifluorometil)fenoxi)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 108

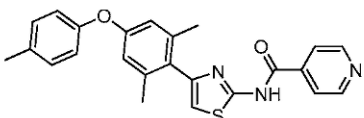
15 Rendimiento: 87 %; RMN de ^1H (500 MHz), CDCl_3 δ 8,76 (m, 2 H), 7,64 (m, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 1,98 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 469,7 (M + H) $^+$.



***N*-(4-(4-(2-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 111

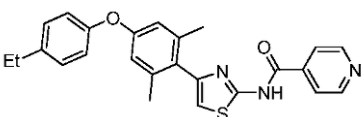
20 Rendimiento: 85 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,16-7,21 (m, 3 H), 6,99-7,06 (m, 2 H), 6,59 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 431,5 [M + H] $^+$.



***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(p-toliloxi)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

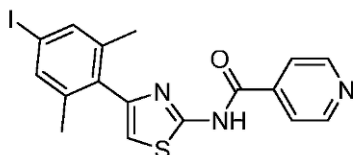
compuesto 112

25 Rendimiento: 89 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,18-7,22 (m, 3 H), 6,94-6,95 (m, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 414,9 [M-H] $^-$.

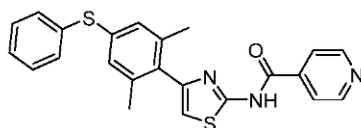


N*-(4-(4-(4-Etilfenoxi)2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida*compuesto 113**

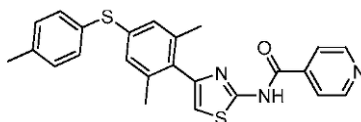
5 Rendimiento: 91 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,67 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 1,98 (s, 6 H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); IEP-EM: m/z 429,6 ($M + H$) $^+$.

***N*-(4-(4-Yodo-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida****compuesto 114**

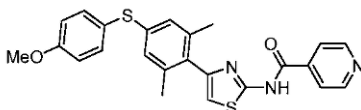
10 Rendimiento: 61 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,11 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 1,84 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 435,6 ($M + H$) $^+$.

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(feniltio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida****compuesto 115**

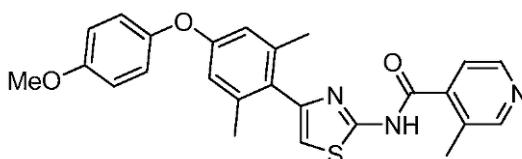
15 Rendimiento: 63 %; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8,77 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 7,98 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 7,38-7,40 (m, 2 H), 7,31-7,35 (m, 3 H), 7,11 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 418,8 ($M + H$) $^+$.

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(p-toliltio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida****compuesto 116**

20 Rendimiento: 84 %; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,98 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,02 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,04 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 432,5 ($M + H$) $^+$.

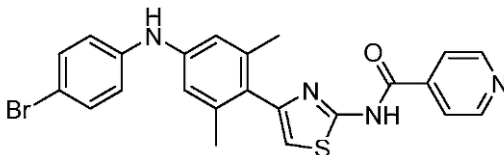
***N*-(4-(4-(4-Metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida****compuesto 117**

25 Rendimiento: 64 %; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8,79 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,02 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 448,1 ($M + H$) $^+$.

***N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-metilisonicotinamida**

compuesto 121

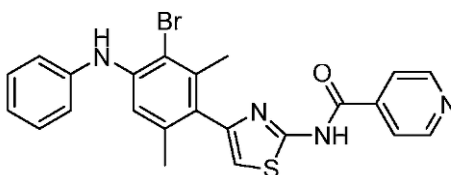
Rendimiento: 62 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,8 (s, 1 H), 8,54-8,58 (m, 2 H), 7,55-7,56 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,96-7,03 (m, 4 H), 6,67 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 445,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



5

N*-(4-(4-(4-Bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida*compuesto 122**

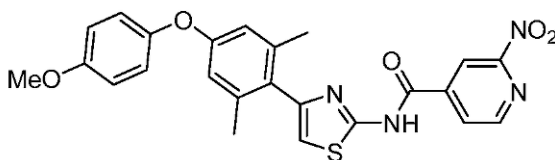
Rendimiento: 60 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 479,2 $(\text{M} + \text{H})^+$.



10

N*-(4-(3-Bromo-2,6-dimetil-4-(fenilamino)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida*compuesto 123**

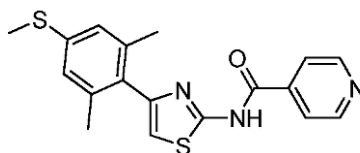
Rendimiento: 58 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 8,02 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 2,04 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 479,3 $(\text{M} + \text{H})^+$.



15

N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-nitroisonicotinamida*compuesto 124**

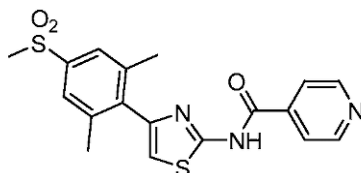
Rendimiento: 94 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 (s, 1 H), 8,71-8,72 (m, 1 H), 8,39-8,40 (m, 1 H), 7,01-7,03 (m, 2 H), 6,96-6,99 (m, 2 H), 6,64-6,67 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 476,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



20

N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(metiltio)fenil)tiazol-2-il)-isonicotinamida*compuesto 125**

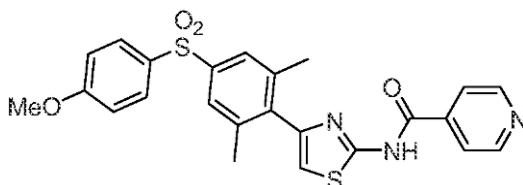
Rendimiento: 94 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,68 (m, 2 H), 7,49-7,50 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,87 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 355,6 $(\text{M} + \text{H})^+$.



25

N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida*compuesto 127**

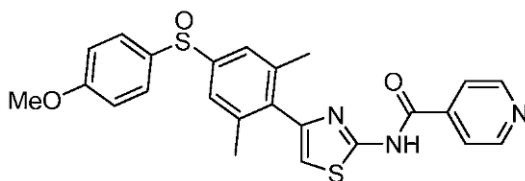
Rendimiento: 39 %; RMN de ^1H (500 MHz), CDCl_3) δ 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,98-8,00 (m, 2 H), 7,70 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 3,30 (s, 1 H), 2,20 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 387,6 (M + H) $^+$.



5

N*-(4-(4-(4-Metoxifenilsulfonil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida*compuesto 129**

Rendimiento: 61 %; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8,79 (s, 2 H), 7,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,69 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,16 (s, 6H); IEP-EM: m/z 480,6 (M + H) $^+$.

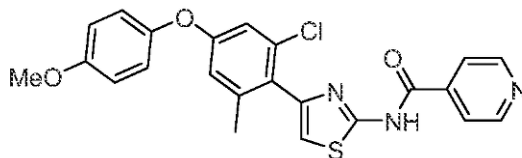


10

N*-(4-(4-(4-Metoxifenilsulfonil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida*compuesto 130**

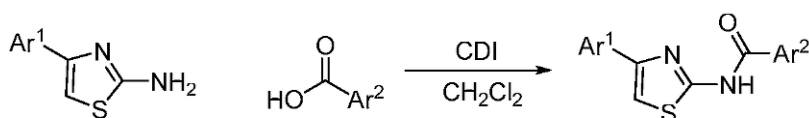
Rendimiento: 43 %; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 13,1 (s ancho, 1 H), 8,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,42 (s, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,13 (s, 6H); IEP-EM: m/z 464,7 (M + H) $^+$.

15

***N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida****compuesto 131**

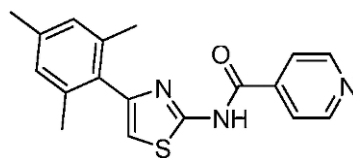
Rendimiento: 24 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (s, 2H), 7,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 6,92 (m, 3 H), 6,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,3$, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 452,4 (M + H) $^+$.

20



Procedimiento general II para la síntesis de 4-aril-2-amidotiazoles. A una suspensión de ácido arilcarboxílico (1,5 equivalentes) en diclorometano se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 3,0 equiv). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2,0 h, la solución se añadió con 4-ariltiazol-2-amina (q.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró y el residuo se volvió a disolver en diclorometano. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida dando los correspondientes 4-aril-2-amidotiazoles.

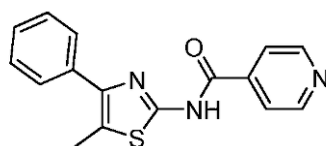
25



***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 1

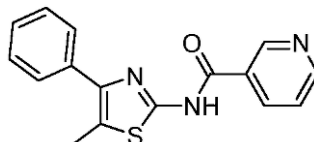
5 Rendimiento: 77 %; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,75-8,76 (m, 2 H), 7,96-7,99 (m, 2 H), 6,90-6,92 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H); IEP-EM; m/z 324,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



***N*-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 2

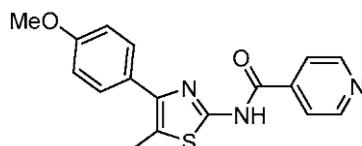
10 Rendimiento: 77 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,7 (s, 1 H), 8,61-8,62 (m, 2 H), 7,51-7,53 (m, 2 H), 7,41-7,43 (m, 2 H), 7,26-7,30 (m, 2 H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 295,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



***N*-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)nicotinamida**

compuesto 3

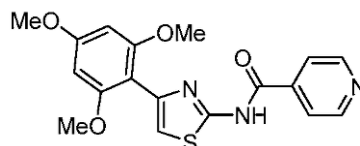
15 Rendimiento: 15 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,7 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,68-8,69 (m, 1 H), 8,06-8,08 (m, 1 H), 7,45-7,47 (m, 2 H), 7,22-7,31 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 295,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



***N*-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 10

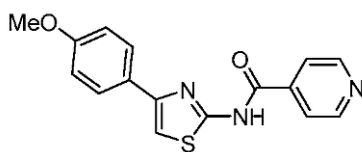
20 Rendimiento: 12 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,9 (s, 1 H), 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,99-8,00 (m, 2 H), 7,61-7,63 (m, 2 H), 7,02-7,04 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 326,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



***N*-(4-(2,4,6-Trimetoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 11

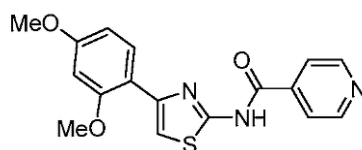
25 Rendimiento: 12 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,0 (s, 1 H), 8,78 (s, 2 H), 7,98-8,00 (m, 3 H), 6,98 (s, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 369,9 $[\text{M} - \text{H}]^-$.



***N*-(4-(4-Metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 12

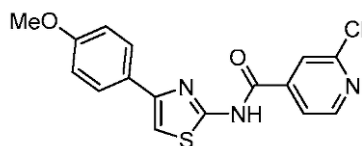
5 Rendimiento: 50 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,7 (s, 1 H), 8,61-8,62 (m, 2 H), 7,51-7,53 (m, 2 H), 7,41-7,43 (m, 2 H), 7,26-7,30 (m, 2 H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 310,1 $[\text{M} - \text{H}]^-$.



***N*-(4-(2,4-Dimetoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 13

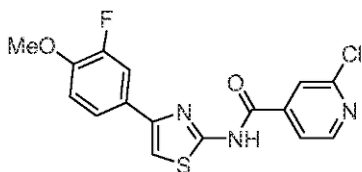
10 Rendimiento: 10 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,97 (s, 1 H), 8,81-8,82 (m, 2 H), 8,00-8,07 (m, 3 H), 7,59 (s, 1 H), 6,64-6,68 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 340,3 $[\text{M} - \text{H}]^-$.



2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 54

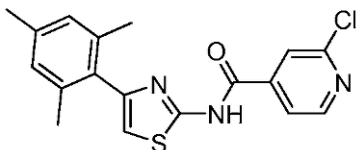
15 Rendimiento: 95 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,33-8,34 (m, 1 H), 7,47-7,54 (m, 4 H), 7,11 (s, 1 H), 6,79-6,80 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 345,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Cloro-*N*-(4-(3-fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 63

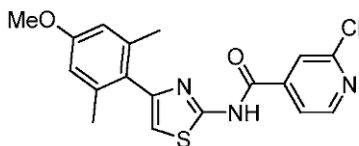
20 Rendimiento: 83 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,52-8,53 (m, 1 H), 7,69-7,70 (m, 1 H), 7,59-7,60 (m, 1 H), 7,28-7,47 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,93-6,97 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 363,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 64

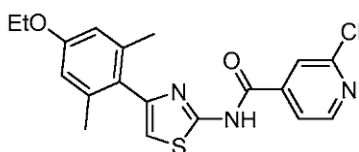
25 Rendimiento: 87 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,49-8,50 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,72 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,97 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 357,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 65

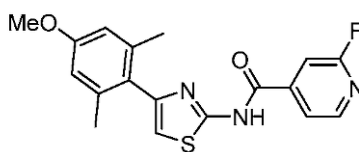
5 Rendimiento: 63 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,60-8,61 (m, 1 H), 7,91-7,96 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,58 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 373,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Cloro-*N*-(4-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 66

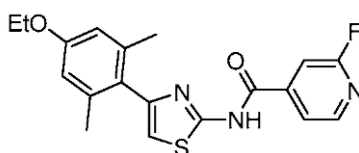
10 Rendimiento: 95 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,53-8,54 (m, 1 H), 7,74-7,84 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,48 (m, 2 H), 3,98-4,02 (m, 2 H), 2,01 (s, 6 H), 1,41-1,44 (m, 3 H); IEP-EM: m/z 387,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Fluoro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 69

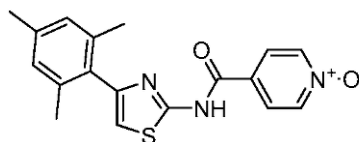
15 Rendimiento: 68 %; RMN de ^1H (500 MHz), CDCl_3) δ 8,36-8,38 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,48 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 357,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



***N*-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)2-fluoroisonicotinamida**

compuesto 70

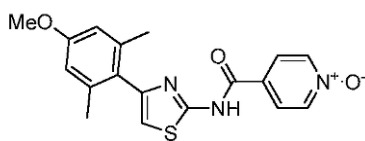
20 Rendimiento: 94 %; RMN de ^1H (500 MHz), CDCl_3) δ 8,39-8,40 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,50 (s, 2 H), 3,98-4,01 (q, 2 H), 2,05 (s, 6 H), 1,42-1,44 (t, 3 H); IEP-EM: m/z 371,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



1-Óxido de 4-(4-mesitiltiazol-2-ilcarbamoil)piridina

compuesto 71

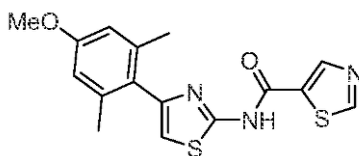
25 Rendimiento: 75 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,15-8,16 (d, 2 H), 7,78-7,79 (d, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 340,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



1-Óxido de 4-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridina

compuesto 72

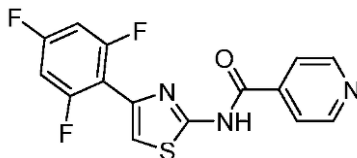
5 Rendimiento: 43 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 2 H), 8,04 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 355,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



N-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida

compuesto 75

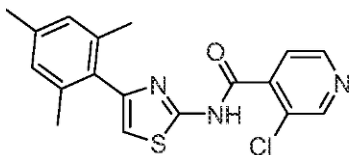
10 Rendimiento: 18 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 345,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



N-(4-(2,4,6-Trifluorofenil)tiazol-2-il)isinicotinamida

compuesto 76

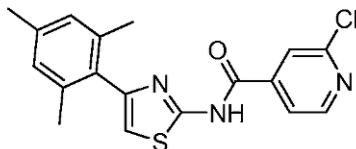
15 Rendimiento: 46 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,78-8,79 (m, 2 H), 7,73-7,74 (m, 2 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 6,76-6,79 (m, 1 H), 6,67-6,70 (m, 2 H); IEP-EM: m/z 335,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



3-Cloro-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 80

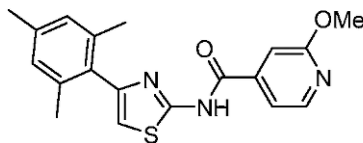
20 Rendimiento: 21 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1 H), 8,59-8,60 (m, 1 H), 7,54-7,55 (m, 1 H), 6,81-6,83 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 357,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Cloro-N-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 81

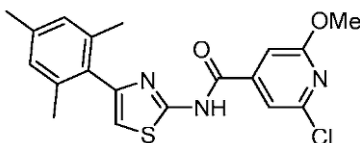
25 Rendimiento: 42 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63-8,64 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,98-7,99 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 357,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



***N*-(4-(Mesityltiazol-2-yl)-2-metoxiisonicotinamida**

compuesto 86

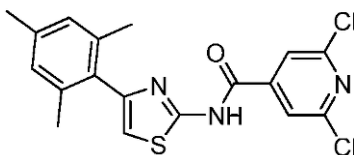
5 Rendimiento: 40 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38-8,39 (m, 1 H), 7,55-7,56 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,91-6,93 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 355,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Cloro-*N*-(4-mesityltiazol-2-yl)-6-metoxiisonicotinamida

compuesto 87

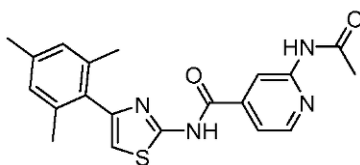
10 Rendimiento: 63 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,98 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 387,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2,6-Dicloro-*N*-(4-mesityltiazol-2-yl)isonicotinamida

compuesto 88

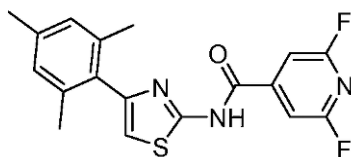
15 Rendimiento: 70 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,73 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,94 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 392,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



2-Acetamido-*N*-(4-mesityltiazol-2-yl)isonicotinamida

compuesto 89

20 Rendimiento: 61 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,80-7,77 (m, 1 H), 6,91 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 381,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

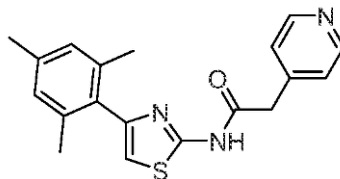


2,6-Difluoro-*N*-(4-mesityltiazol-2-yl)isonicotinamida

compuesto 90

Rendimiento: 67 %; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (s, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,91 (s,

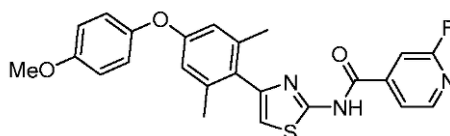
6 H); IEP-EM: m/z 360,0 [M + H]⁺.



***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)acetamida**

compuesto 93

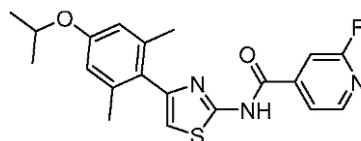
- 5 Rendimiento: 65 %; RMN de ¹H (500 MHz), DMSO-*d*₆) δ 8,52-8,53 (m, 2 H), 7,35-7,36 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,02 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 338,1 [M + H]⁺.



2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 98

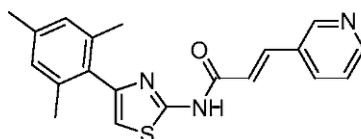
- 10 Rendimiento: 70 %; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,38-8,40 (m, 1 H), 7,66-7,67 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 6,98-7,00 (m, 2 H), 6,91-6,93 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,0 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 450,0 [M + H]⁺.



2-Fluoro-*N*-(4-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 99

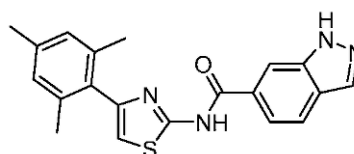
- 15 Rendimiento: 83 %; RMN de ¹H (500 MHz), CDCl₃) δ 8,40 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 4,52-4,56 (m, H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 385,8 [M + H]⁺.



(*E*)-*N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-il)acrilamida

compuesto 103

- 20 Rendimiento: 34 % de rendimiento; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 12,48 (s ancho, 1 H), 8,82-8,83 (m, 1 H), 8,60-8,61 (m, 1 H), 8,04-8,05 (m, 1 H), 7,76-7,79 (m, 1 H), 7,49-7,51 (m, 1 H), 7,00-7,03 (m, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 350,7 (M + H)⁺.

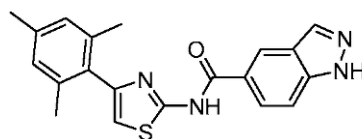


***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)1H-indazol-6-carboxamida**

compuesto 104

25

Rendimiento: 25 %; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 13,20 (s ancho, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,87-7,88 (m, 1 H), 7,72-7,83 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 363,9 (M + H) $^+$.

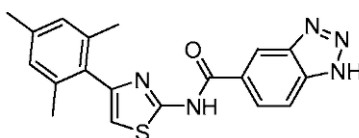


***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)1*H*-indazol-5-carboxamida**

5

compuesto 105

Rendimiento: 38 % de rendimiento; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 13,20 (s ancho, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 363,9 (M + H) $^+$.

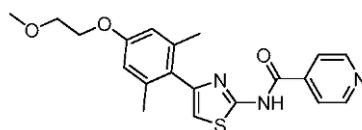


10

***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-carboxamida**

compuesto 106

Rendimiento: 41 %; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,78 (s, 1 H), 8,1 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 364,9 (M+H) $^+$.

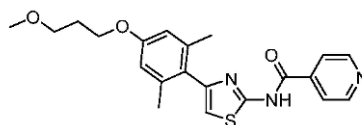


15

***N*-(4-(4-(2-Metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 109

Rendimiento: 19 %; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,79-8,80 (m, 12H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 4,08-4,10 (m, 2 H), 3,65-3,66 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 384,6 (M + H) $^+$.

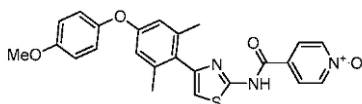


20

***N*-(4-(4-(3-Metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)(thiazol-2-il)isonicotinamida**

compuesto 110

Rendimiento: 58 %; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,78-8,79 (m, 2 H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 4,00-4,02 (m, 2 H), 3,46-3,48 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H), 1,93-1,95 (m, 2 H); IEP-EM: m/z 398,8 (M + H) $^+$.



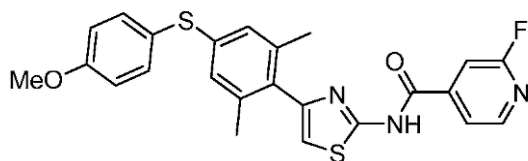
25

1-Óxido de 4-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)carbonil)piridina

compuesto 120

Rendimiento: 69 %; RMN de ^1H (500 MHz), CDCl_3) δ 8,46-8,48 (m, 1 H), 8,39-8,43 (m, 2 H), 8,32-8,33 (m, 1 H), 7,02-7,05 (m, 2 H), 6,93-6,95 (m, 3 H), 6,70 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H); IEP-EM: m/z 447,8 [M + H] $^+$.

30



2-Fluoro-N-(4-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida

compuesto 126

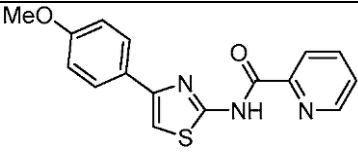
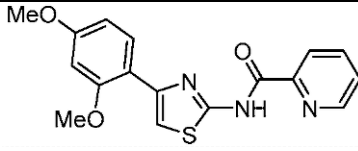
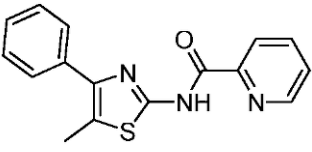
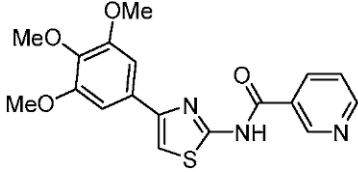
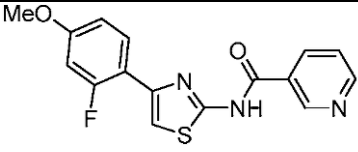
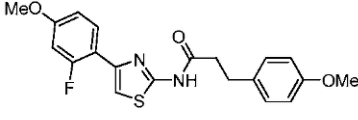
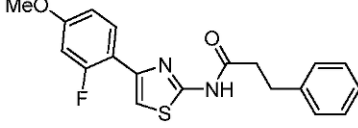
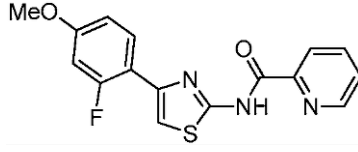
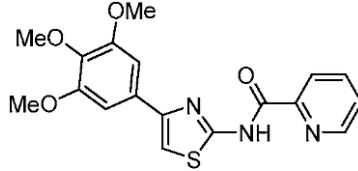
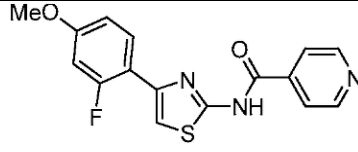
Rendimiento: 65 %; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,1 (s, 1 H), 8,46-8,47 (m, 1H), 7,93-7,94 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,42-7,44 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,01-7,03 (m, 2 H), 6,91 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,02 (s, 6 H); IEP-EM: m/z 465,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuestos ejemplo y actividad inhibidora

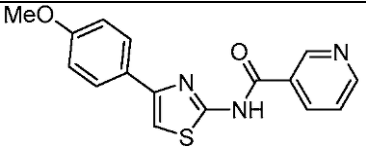
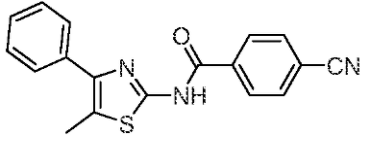
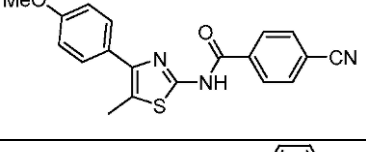
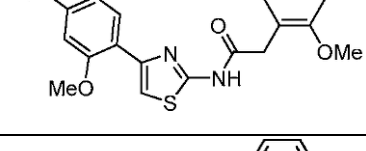
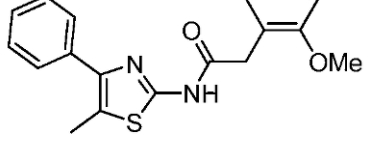
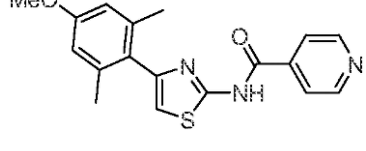
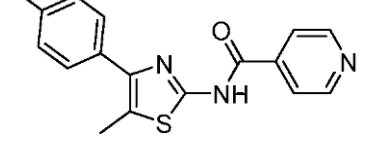
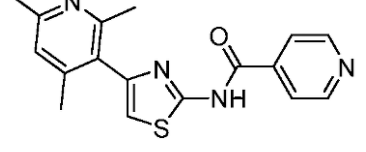
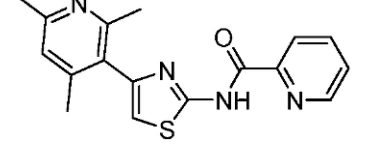
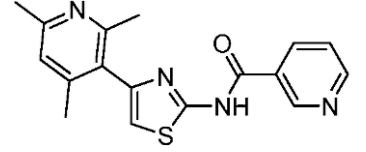
La tabla siguiente lista resultados ejemplo para compuestos seleccionados que ilustran la actividad antiproliferativa sobre células cancerosas seleccionadas usando exposición de las células en medio de crecimiento con los compuestos indicados. El efecto antiproliferativo se expresa como valores de IC_{50} en concentración final micromolar.

Compuesto	Estructura	IC_{50} (μM) antiproliferativa			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
1		0,67	0,43	0,35	0,30
2		>10	>10	8,15	>10
3		>10	>10	>10	>10
4		>10	2,07	0,79	0,61
5		>10	5,74	4,57	7,37
6		1,05	1,48	1,14	0,67

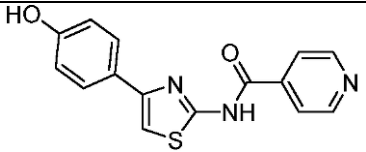
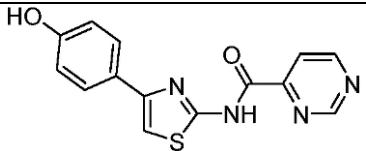
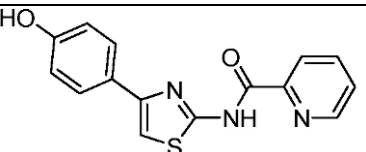
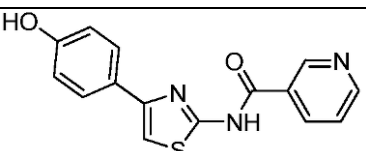
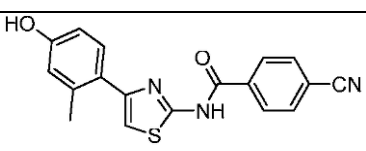
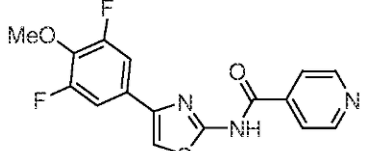
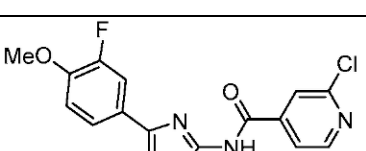
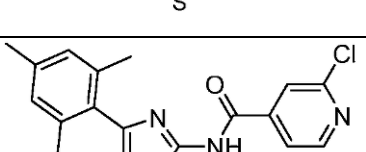
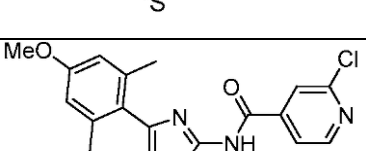
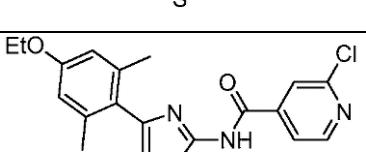
7		>10	>10	>10	>10
8		8,75	5,60	6,18	3,12
9		1,51	2,68	1,83	1,24
10		>10	>10	8,89	8,03
11		>10	>10	>10	>10
12		>10	3,91	2,88	1,41
13		>10	>10	>10	>10
14		>10	>10	>10	>10
15		>10	>10	>10	>10
16		>10	>10	>10	>10

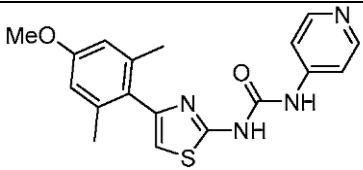
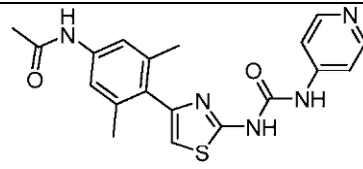
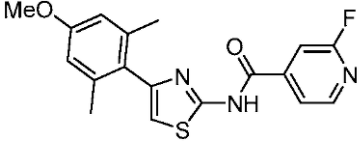
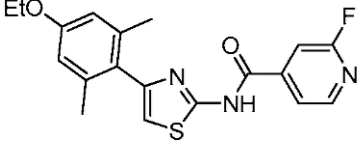
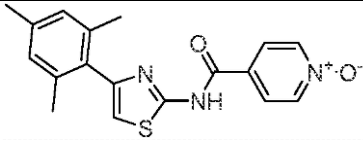
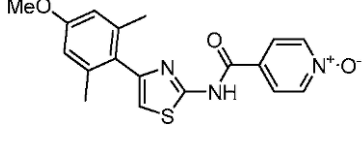
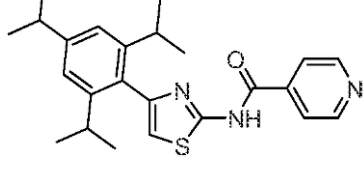
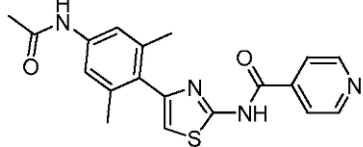
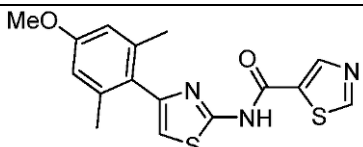
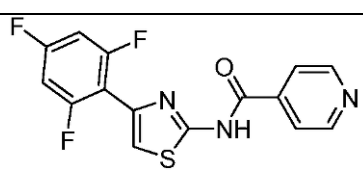
17		>10	>10	>10	>10
18		>10	>10	>10	>10
19		>10	>10	6,85	6,75
20		>10	>10	>10	>10
21		>10	>10	>10	>10
22		>10	>10	4,19	>10
23		>10	>10	7,12	>10
24		>10	>10	>10	>10
25		>10	>10	>10	>10
26		>10	2,43	2,25	6,85

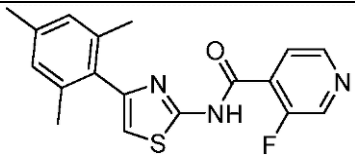
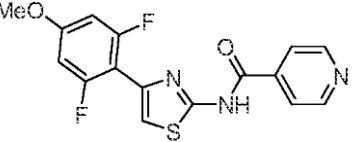
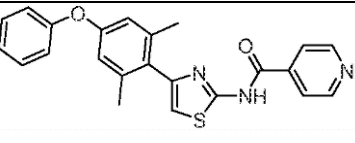
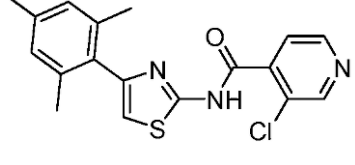
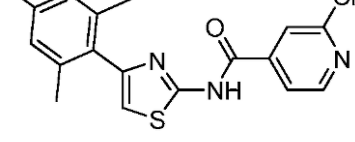
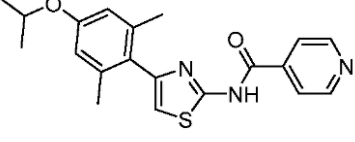
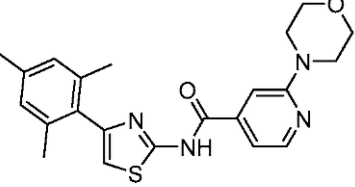
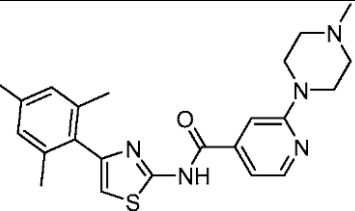
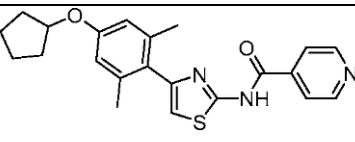
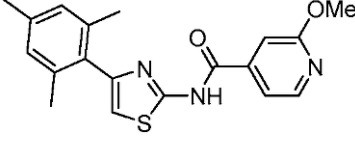
27		>10	>10	>10	>10
28		>10	>10	>10	>10
29		>10	>10	>10	>10
30		>10	>10	>10	>10
31		>10	>10	>10	>10
32		>10	>10	>10	>10
33		>10	>10	0,79	>10
34		>10	>10	>10	>10
35		>10	>10	>10	>10
36		>10	>10	>10	>10

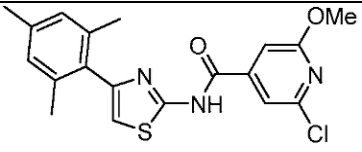
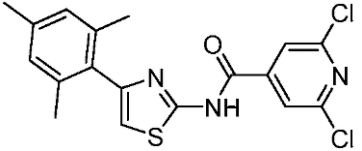
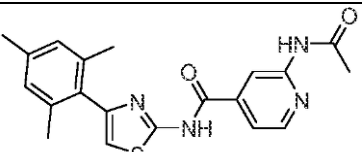
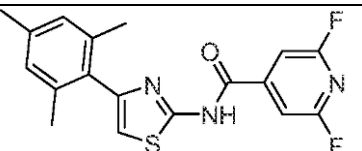
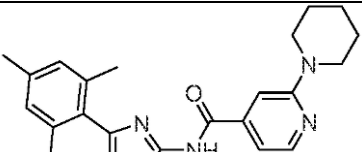
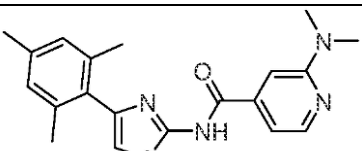
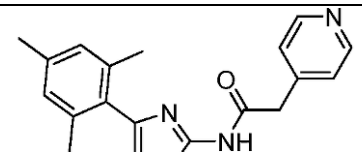
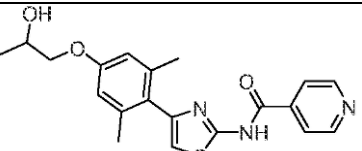
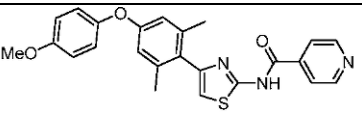
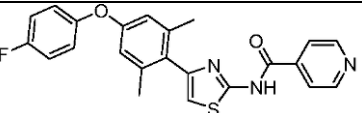
37		>10	>10	>10	>10
38		>10	>10	3,40	5,68
39		>10	>10	>10	>10
40		>10	>10	>10	>10
41		>10	>10	>10	>10
42		0,10	0,17	0,15	0,16
43		>10	>10	>10	>10
44		>10	1,96	1,01	1,24
45		>10	>10	7,68	>10
46		>10	>10	7,19	7,41

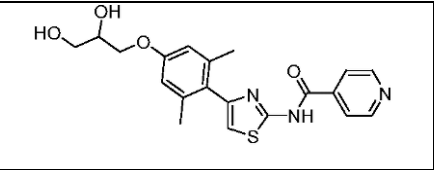
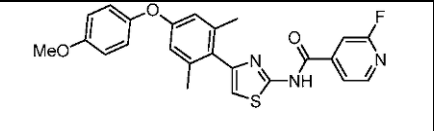
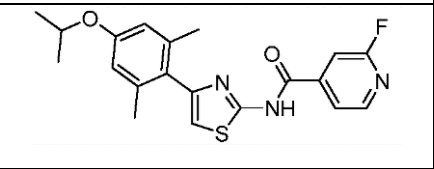
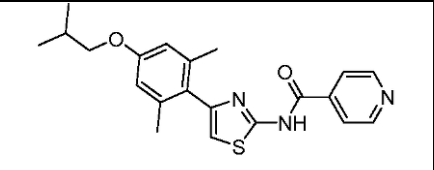
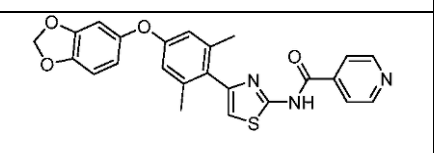
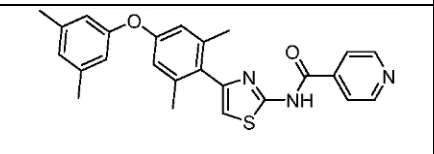
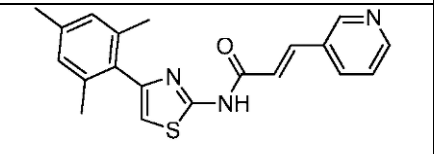
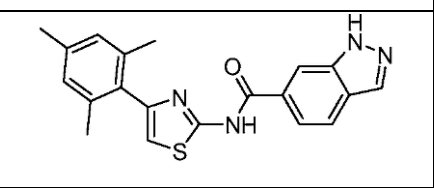
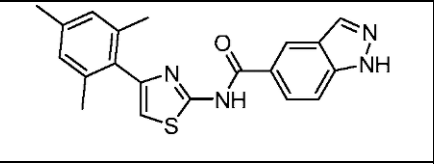
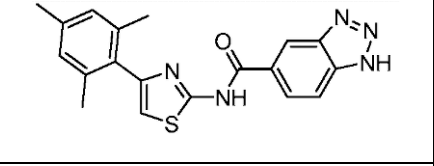
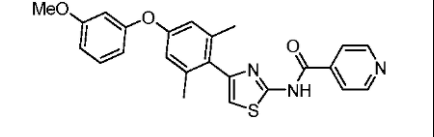
47		>10	>10	>10	>10
48		>10	>10	>10	>10
49		>10	>10	>10	>10
50		>10	>10	>10	>10
51		>10	>10	>10	>10
52		0,04	0,21	0,17	0,17
53		0,48	0,62	0,48	0,43
54		5,92	6,65	6,95	4,56
55		0,73	0,76	0,89	0,59
56		>10	>10	>10	>10

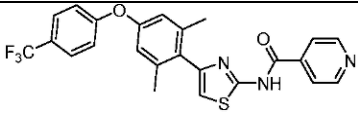
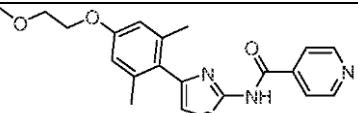
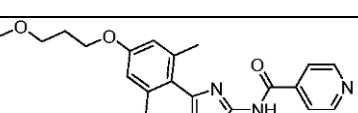
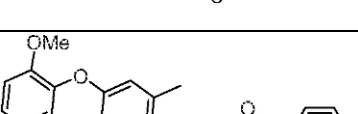
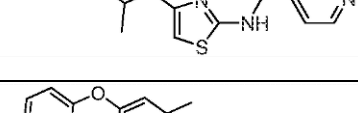
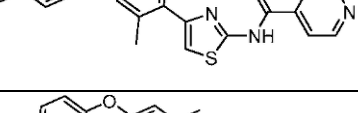
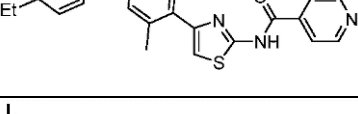
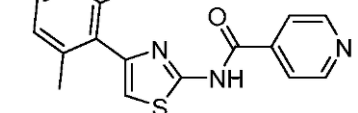
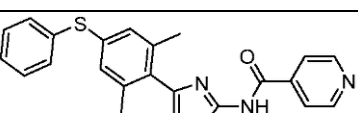
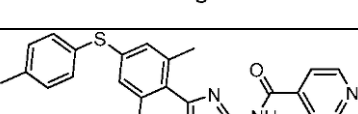
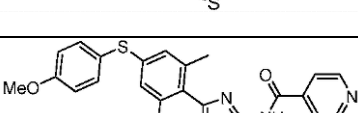
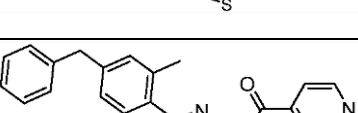
57		>10	>10	>10	>10
58		>10	>10	>10	>10
59		>10	>10	>10	>10
60		>10	>10	>10	>10
61		>10	>10	>10	>10
62		>10	7,16	5,45	4,00
63		>10	>10	>10	>10
64		0,84	0,93	0,98	0,62
65		0,20	0,24	0,28	0,16 cm
66		0,20	0,21	0,24	0,11

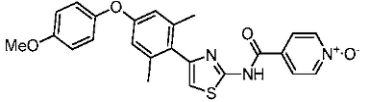
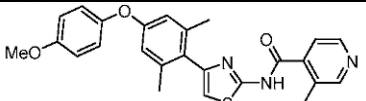
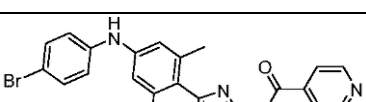
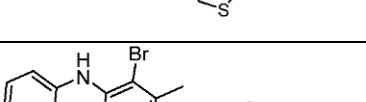
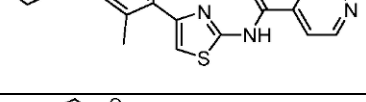
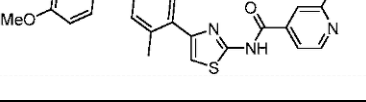
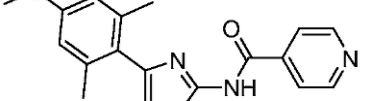
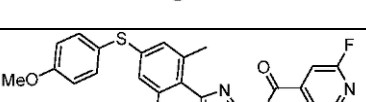
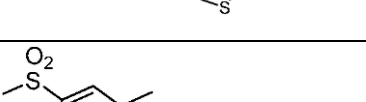
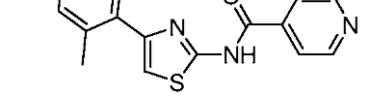
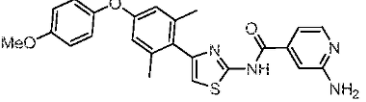
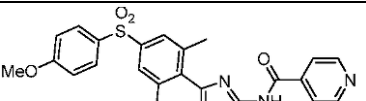
67		>10	0,82	0,78	0,57
68		5,13	4,96	3,61	4,24
69		0,08	0,20	0,22	0,13
70		0,03	0,16	0,21	0,11
71		2,29	4,58	4,18	3,57
72		2,70	5,40	4,81	4,28
73		>10	>10	>10	>10
74		1,59	2,13	1,27	1,46
75		2,93	3,70	4,34	2,37
76		1,12	0,94	1,25	0,54

77		2,29	2,82	2,78	1,22
78		0,31	0,22	0,45	0,17
79		0,24	0,09	0,15	0,17
80		7,16	6,07	5,20	6,79
81		0,86	0,79	0,82	0,72
82		0,16	0,05	0,12	0,10
83		2,37	2,23	4,17	3,51
84		>10	>10	28,8	>10
85		0,22	0,12	0,13	0,10
86		1,72	0,69	2,51	0,77

87		>10	>10	>10	>10
88		>10	8,30	15,47	7,98
89		>10	>10	8,20	>10
90		1,15	0,99	1,22	0,80
91		>10	1,40	4,66	6,06
92		>10	0,45	3,29	2,21
93		0,62	0,38	0,30	0,31
94		0,23	0,23	0,39	0,30
95		0,05	0,03	0,04	0,03
96		0,26	0,28	0,25	0,24

97		3,26	9,11	3,11	8,30
98		0,04	0,02	0,04	0,02
99		0,17	0,04	0,11	0,06
100		0,28	0,11	0,39	0,28
101		0,11	0,05	0,13	0,07
102		1,62	0,73	1,48	0,93
103		>10	2,48	2,17	1,11
104		>10	2,44	7,64	1,10
105		>10	>10	8,02	>10
106		>10	>10	>10	4,95
107		0,25	0,10	0,20	0,20

108		0,13	0,06	0,11	0,11
109		0,31	0,24	0,28	0,26
110		0,11	0,10	0,13	0,09
111		0,33	0,18	0,33	0,25
112		0,24	0,13	0,22	0,14
113		0,18	0,17	0,17	0,17
114		0,40	0,23	0,55	0,30
115		0,23	0,14	0,22	0,17
116		0,15	0,11	0,13	0,12
117		0,03	0,02	0,04	0,03
118		0,27	0,15	0,22	0,24
119		0,06	0,03	0,06	0,05

120		0,16	0,18	0,25	0,22
121		0,90	0,32	0,81	0,44
122		2,13	0,36	1,22	0,72
123		0,87	0,33	0,88	0,61
124		0,33	0,12	0,51	0,22
125		0,27	0,18	0,25	0,16
126		0,04	0,02	0,05	0,03
127		0,84	0,53	0,46	0,45
128		0,24	0,19	0,16	0,16
129		0,27	0,19	0,27	0,20
130		0,18	0,08	0,14	0,09
131		0,06	0,04	0,05	0,04

Actividades biológicas ejemplo de compuestos seleccionados

Los siguientes datos proporcionan una guía a modo de ejemplo con respecto a la actividad biológica de determinados compuestos *in vitro* e *in vivo*. Cuando los compuestos están referenciados por un número, el número está referido a los compuestos listados en la tabla anterior.

- 5 Citotoxicidad y actividad antiproliferativa: Se cultivaron células de líneas celulares establecidas (por ejemplo, de líneas celulares como MDA-MB-231, MDA-MB-468, Hela y K562) en FBS al 10 % (Hylcone) en medio DMEM (Sigma, D5523). Las células se reprodujeron a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 % y aire al 95 %. Las células se sembraron en placas de cultivo tisular de 96 pocillos.

- 10 El tratamiento con compuesto comenzó después de una incubación de células durante una noche (T₀). Se preparó el compuesto en una dilución de ocho puntos 3x desde 10 µM a 4,6 nM. El compuesto se añadió a la placa en pocillos por triplicado y las placas se incubaron a continuación durante 96 horas. También se incluyó DMSO (diluyente de los compuestos) y se añadió a la placa en pocillos control. La viabilidad celular se determinó a continuación por ensayo MTS usando el sistema de ensayo de proliferación celular no radiactivo CellTiter 96® AQueous (Promega). Se usó un lector de placas (Molecular Devices, Vmax) para leer las densidades ópticas y los resultados se usaron para deducir curvas de concentración-respuesta. Todos los datos representan los resultados de experimentos por triplicado y son la media de las tres determinaciones separadas con variaciones de menos de ±20 %. Los resultados se analizaron usando un programa informático de regresión lineal (GraphPad Prism 5; GraphPad Software Inc.),

- 20 Los valores de IC₅₀ se refieren a la concentración que provoca una inhibición del crecimiento del 50 %. Los valores de GI₅₀ (actividad inhibidora del crecimiento) se determinaron para destacar la corrección para el recuento celular a tiempo cero; así, la inhibición % del fármaco de prueba fue: $[1 - (T - T_0)/(C - T_0)] \times 100$; y estos valores se usaron para representar las curvas de concentración-respuesta, y luego se analizaron con el programa informático de regresión lineal (GraphPad Prism 5).

- 25 Como puede apreciarse de la **Figura 1A**, compuestos seleccionados tuvieron efecto citotóxico y antiproliferativo significativo sobre múltiples células de tumores sólidos así como sobre células de leucemia. Por el contrario, como puede apreciarse de la **Figura 1B**, los mismos compuestos no mostraron efecto citotóxico y antiproliferativo significativo sobre varias líneas celulares normales. Aquí, WI-38 es una línea celular de fibroblastos pulmonares humanos normales, RPTEC son células epiteliales del túbulo proximal renal, HuVec son células endoteliales de vena umbilical humana y HAoSMC son células del músculo liso de la aorta humana.

- 30 Los compuestos seleccionados alteran la interacción Hec1/Nek2, desencadenan la degradación de Neck2 y aumentan la inestabilidad de la proteína Nek2: Las células se resuspendieron en tampón de Lisis enfriado en hielo 250 (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 250 mM, Nonidet P-40 al 0,3 %, NaF 10 mM, suplementado con inhibidores de proteasa), se sometieron a tres ciclos de congelación/descongelación y se centrifugaron a 14000 rpm durante 2 minutos a temperatura ambiente. Los líquidos sobrenadantes se usaron para el análisis de lisados o inmunoprecipitación. Para la inmunoprecipitación, los líquidos sobrenadantes se incubaron con anticuerpo anti-Hec1 mAb1 9G3 o anticuerpo policlonal anti-Nek2 durante 1 hora, luego con perlas de proteína A-Sepharose durante otra hora. Las perlas se recogieron y se lavaron cinco veces con tampón de lisis que contenía NaCl hipertónico y se hirvieron en tampón de carga de SDS para el análisis de inmunotransferencia. Después de la inmunotransferencia en una membrana Immobilon-P (Millipore Corp., Bedford, MA), se usan sondas de anticuerpos anti-Hec1 o anticuerpos anti-Nek2 en las placas de inmunotransferencia (Genetex, Irvine, CA). Las placas de inmunotransferencia se revelaron usando el kit de quimioluminiscencia ECL (Amersham Biosciences). En otros documentos pueden encontrarse detalles adicionales (Phosphorylation of the mitotic regulator protein Hec1 by Nek2 kinase is essential for faithful chromosome segregation. J Biol Chem. 2002 Dec 20;277(51):49408-16. Epub 2002 Oct 16).

- 45 Las **Figuras 2A y 2B** representan un resultado ejemplo de dicho experimento en el que es fácilmente evidente que los compuestos seleccionados probados alteraron de forma significativa la interacción Hec1/Nek2. La **Figura 2C** muestra resultados típicos de la reducción de Nek2 tras la incubación de células K562 durante 24 horas con 1 µM de compuestos probados, y la **Figura 2D** representa los resultados que demuestran la inestabilidad de la proteína de Nek2 en el tiempo después de tratamiento de células K562 expuestas a compuestos seleccionados e una concentración final 1 µM.

- 55 Los compuestos seleccionados inducen mitosis aberrante: Se reprodujeron células sobre cubreobjetos y se lavaron suavemente con tampón PEMG [ácido piperazin-N,N-bis(2-etanosulfónico 80 mM) (PIPES), pH 6,8, EGTA 5 mM, MgCl₂ 1 mM, y glicerol 4 M] o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las células se fijaron a continuación con metanol al 100 % a -20 °C o paraformaldehído al 4 % en tampón PEMG o PBS y se permeabilizaron con Triton-X 100 al 0,4 %. Las células se bloquearon con suero de cabra normal al 5 % (NGS) en PBS y se incubaron con anticuerpos primarios en PBS con NGS al 5 % (1-2 h a temperatura ambiente). Se conjugaron anticuerpos secundarios con Alexa 488 o 594 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Después de la incubación con anticuerpo secundario, se aplicó tinción con 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) y las células se montaron en portaobjetos con reactivo Prolong Gold Anti-fade (Invitrogen). Se tomaron imágenes con un microscopio Nikon H550L equipado con cámaras digitales

y un programa de visualización digital SPOT (versión 4, Diagnostic Instruments, Inc). Se llevó a cabo un posterior análisis y cuantificación de las imágenes con el programa Image-Pro Plus (MediaCybernetics, Bethesda, MD) o Adobe Photoshop (Adobe Systems, Mountain View, CA). En otras referencias se describen detalles adicionales (Hec1 contributes to mitotic centrosomal microtubule growth for proper spindle assembly through interaction with Hice1. Mol Biol Cell. 2009 Nov;20(22):4686-95. Epub 2009 Sep 23).

La **Figura 3** es una tabla que representa el efecto de compuestos seleccionados sobre la mitosis. De forma más específica, los resultados están expresados como porcentajes de defectos en la alineación de los cromosomas en células mitóticas durante 48 horas. Como puede apreciarse, los compuestos probados afectan de forma sustancial la mitosis en un gran número de células.

Los compuestos seleccionados son inhibidores de cinasa altamente selectivos: La inhibición de la actividad cinasa por el compuesto probado se midió cuantificando el grado de incorporación de [³³P] de sustrato en presencia de compuesto de prueba. Los ensayos de cinasa convencionales se iniciaron con MgATP, en presencia de compuesto de prueba (diluido en concentración final de DMSO al 4 %) o control con DMSO, se detuvieron mediante la adición de ácido fosfórico al 3 % y se recolectaron en una placa de filtro usando un recolector Unifilter (PerkinElmer, Boston, MA, Estados Unidos) y se contaron usando TopCount. Para el rastreo primario de la inhibición de actividad cinasa, se evaluó cada compuesto de prueba en dos concentraciones (10 mM y 1 mM) por duplicado. Los resultados fueron la media de las medidas duplicadas y se expresaron como inhibición porcentual (tratamiento con compuesto frente a control con DMSO). Los ensayos de cinasa disponible son como sigue: VEGFR2, PDGFR-β, FGFR1, Flt3, c-Met, CHK1, CHK2, Cdk1/Ciclina B, Aurora A, Aurora B, B-Raf, B-Raf (V600E), C-Raf y mTOR. La concentración de ATP usada en la mayoría de los ensayos de cinasa es igual o inferior a la Km para ATP para cada enzima.

A pesar de los efectos significativos de compuestos contemplados a IC₅₀ muy baja, el perfil inhibidor fue altamente selectivo como puede observarse de la tabla de la **Figura 4**.

Biodisponibilidad: Se administraron compuestos seleccionados a ratas por vía oral o por inyección siguiendo procedimientos bien conocidos. Por ejemplo, se inyectó compuesto 82 i.v. a una concentración de 2 mg/kg en una formulación que contiene DMSO al 5 %, Cremophor al 10 %, y WFI al 85 %. La tabla siguiente lista datos farmacocinéticos ejemplo.

DT número de rata	T _{1/2} (h)	C ₀ (ng/ml)	AUC _{0-t} (h*ng/ml)	AUC _{0-inf} (h*ng/ml)	V _{ss} (ml/kg)	V _z (ml/kg)	CL (ml/h/kg)	MRT _{0-inf} (h)
N.º 1	6,85	8181	10808	17849	985	1107	112	8,80
N.º 2	2,79	5590	10659	11974	561	672	167	3,36
N.º 3	5,78	7282	12797	19002	760	878	105	7,22
Media	5,14	7017	11421	16275	769	885	128	6,46
DT	2,10	1316	1194	3770	212	218	34	2,80

El compuesto 82 se administró también oralmente a una concentración de 20 mg/kg en una formulación que contiene metilcelulosa al 1 %. La tabla siguiente lista datos farmacocinéticos ejemplo.

DT número de rata	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng/ml h)	AUC _{0-inf} (ng/ml h)	V _z (ml/kg)	CL (ml/h/kg)	MRT _{0-inf} (h)
N.º 1	2870	4,00	4,53	18576	28893	1175	180	7,71
N.º 2	3770	4,00	2,94	22384	28922	763	180	5,76
N.º 3	4690	4,00	5,76	28408	52324	825	99	9,72
Media	3777	4,00	4,41	23123	36713	921	153	7,73
DT	910	0,00	1,41	4957	13519	222	46	1,98

De igual forma, se obtuvieron datos PK para los compuestos 42 y 95 con formulaciones idénticas y vías de administración idénticas. Las siguientes tablas ilustran a modo de ejemplo los resultados.

ES 2 557 465 T3

En las tablas siguientes respectivas se muestra el Compuesto 42 i.v. y oral:

DT número de rata	T _{1/2} (h)	C ₀ (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng/ml h)	AUC _{0-inf} (ng/ml h)	Vz (ml/kg)	CL (ml/h/kg)	MRT _{0-inf} (h)
N.º 1	1,40	11495	11628	11770	344	170	1,30
N.º 2	0,99	11344	10782	10823	265	185	1,20
N.º 3	2,16	11625	10467	10730	582	186	1,28
Media	1,52	11488	10959	11108	397	180	1,26
DT	0,59	141	600	575	165	9	0,05

DT número de rata	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng/ml h)	AUC _{0-inf} (ng/ml h)	Vss (ml/kg)	CL (ml/h/kg)	MRT _{0-inf} (h)
N.º 1	6880	1,5	3,28	24858	24926	781,0	165,3	3,46
N.º 2	4720	1	3,30	21467	21547	909,7	191,2	3,78
N.º 3	5730	1,5	2,97	22030	22051	800,7	186,8	2,83
Media	5777	1,33	3,18	22785	22841	830,5	181,1	3,36
DT	1081	0,29	0,18	1817	1823	69,3	13,9	0,48

En las tablas siguientes respectivas se muestra el Compuesto 95 i.v. y oral:

DT número de rata	T _{1/2} (h)	C ₀ (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng/ml h)	AUC _{0-inf} (ng/ml h)	Vz (ml/kg)	CL (ml/h/kg)	MRT _{0-inf} (h)
N.º 1	9,46	2519	7683	15275	1601	1788	131
N.º 2	4,71	3144	7735	10570	1131	1286	189
N.º 3	7,90	5356	10881	18516	1043	1231	108
Media	7,36	3673	8767	14878	1258	1435	143
DT	2,42	1491	1832	3996	300	307	42

5

DT número de rata	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng/ml h)	AUC _{0-inf} (ng/ml h)	Vss (ml/kg)	CL (ml/h/kg)	MRT _{0-inf} (h)
N.º 1	639	4,00	9,96	4041	11056	3225	224	4,40
N.º 2	1380	4,00	12,86	9183	29968	1536	83	4,38
N.º 3	1200	1,00	9,75	5774	13863	2517	179	3,92
Media	1073	3,00	10,86	6333	18296	2426	162	4,24
DT	386	1,73	1,74	2616	10206	848	72	0,27

Los compuestos seleccionados son eficaces en un modelo de xenoinjerto de ratón. El procedimiento se adaptó respecto a un protocolo previo publicado (Small molecule targeting the Hec1Nek2 mitotic pathway suppresses tumor cell growth in culture and in animal. *Cancer Res.* 2008 Oct 15;68(20):8393-9). De forma más específica, se

adquirieron ratones atímicos hembra BALB/c (nu/nu) (5-8 semanas) de Lasco (Taiwán). Los animales se mantuvieron en condiciones específicas exentas de patógenos y se les administró alimento y agua *ad libitum*. La instalación y todos los procedimientos que conllevan animales se llevaron a cabo de acuerdo con protocolos aprobados por la IACUC en DCB. Para la implantación subcutánea de células MDA-MB-468 y MDA-MB-231, se inyectaron subcutáneamente células (1×10^7 en gel matriz /animal, y $0,5 \times 10^7$ /animal, respectivamente) en la región submaxilar derecha. Después de 10 días de la implantación del tumor, se trataron los ratones (i.v., QD/21 ciclos o vía oral, QD/28 ciclos en total) con vehículo A (DMSO al 5 %, Cremophor al 10 %, H₂O al 85 %), o compuestos candidatos formulados en vehículo A (7,5-150 mg/kg peso corporal). Se realizaron medidas del diámetro perpendicular de cada tumor con calibradores digitales y el volumen del tumor se calculó usando la fórmula $(L \times W \times W)/2$, en la que L y W representan la longitud y la anchura, respectivamente. Los pesos corporales se midieron tres veces a la semana. La inhibición del crecimiento del tumor media de cada grupo tratado se comparó con el control con vehículo y se calculó un valor de inhibición de crecimiento del tumor usando la fórmula: $[1-(T/C) \times 100 \text{ \%}]$.

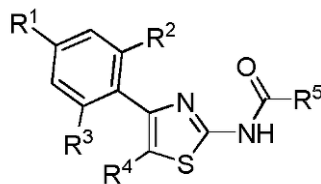
El efecto *in vivo* de compuestos contemplados sobre el volumen del tumor en ratones atímicos es fácilmente evidente a partir de los gráficos de las **Figuras 5A y 5B**. A pesar de la reducción del tumor, el peso corporal permaneció constante en todos los casos (datos no mostrados).

Será evidente para los expertos en la técnica que son posibles muchas modificaciones además de las ya descritas sin apartarse de los conceptos de la invención del presente documento. La materia objeto de la invención, por tanto, no queda limitada salvo en el ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

Además, en la interpretación de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, todos los términos deberán ser interpretados en el sentido más amplio posible consistente con el contexto. En particular, los términos “comprende” y “que comprende” se interpretarán cuando se hace referencia a elementos, componentes o etapas de una forma no exclusiva, indicando que los elementos, componentes o etapas a los que se hace referencia pueden estar presentes, o ser utilizados, o combinarse con otros elementos, componentes o etapas a los que no se hace referencia de forma expresa. Cuando en la memoria o reivindicaciones se hace referencia a al menos uno de algo seleccionado del grupo que consiste en A, B, C, y N, el texto se interpretará como que requiere solo un elemento del grupo, no A más N, o B más N, etc.

REIVINDICACIONES

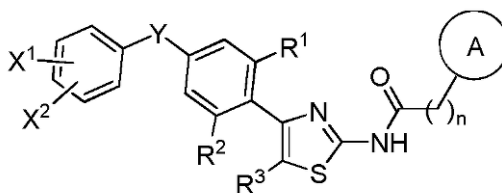
1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

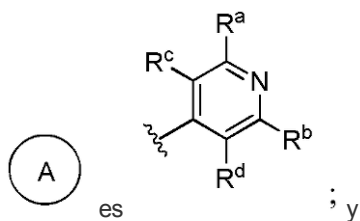
- 5 R¹ es alcoxi, OR_a, SR_a, o -S(O)₂R_a, en la que
R_a es alquilo, o arilo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, y/o halógeno;
R², R³, son alquilo C₁-C₆; R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y
R⁵ es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno

- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1; en el que R_a es arilo opcionalmente sustituido con haloalquilo, alcoxi, y/o halógeno, R² y R³ son alquilo C₁-C₆, y en el que R⁵ es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno.
3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula II



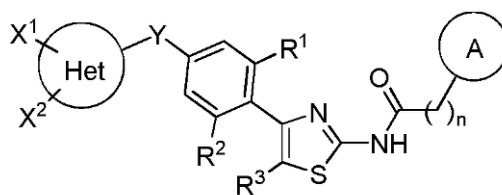
Fórmula II

- 15 en la que X¹ y X² son independientemente H, alquilo, halógeno, OR_a;
Y es O, S, o SO₂;
R¹, R² son alquilo C₁-C₆, R³ es H;
n es 0;



en la que Ra, Rb, Rc y Rd en son independientemente hidrógeno o halógeno.

- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula III

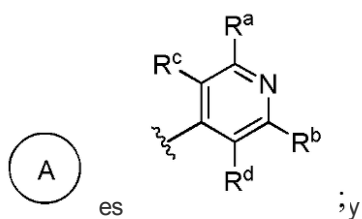
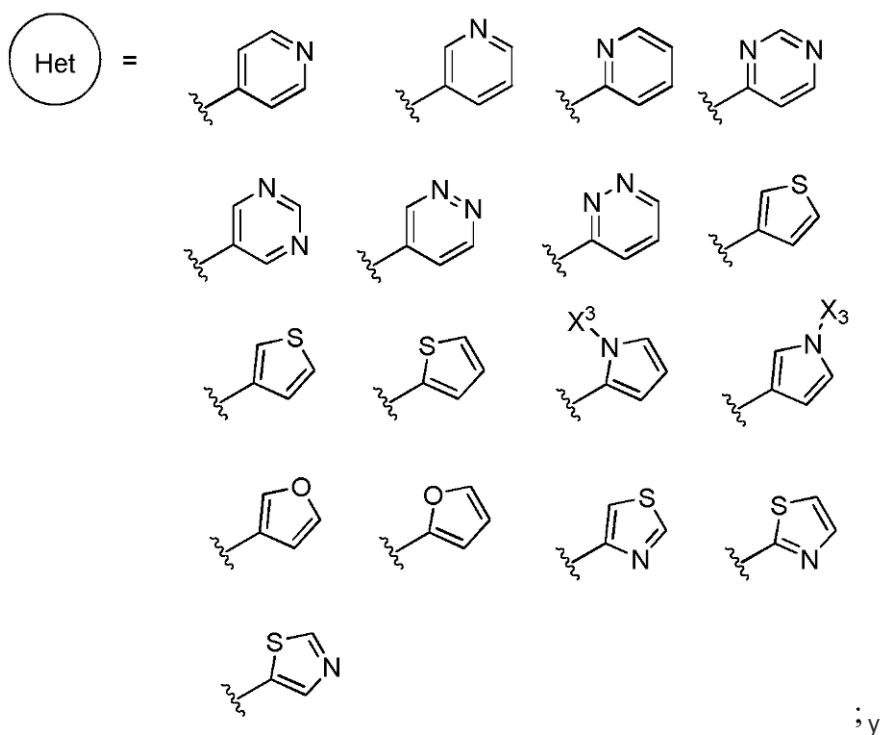


Fórmula III

en la que X^1 , X^2 , y X^3 son independientemente H, alquilo, halógeno, o OR_a ;

Y es O, S, o SO_2 ;

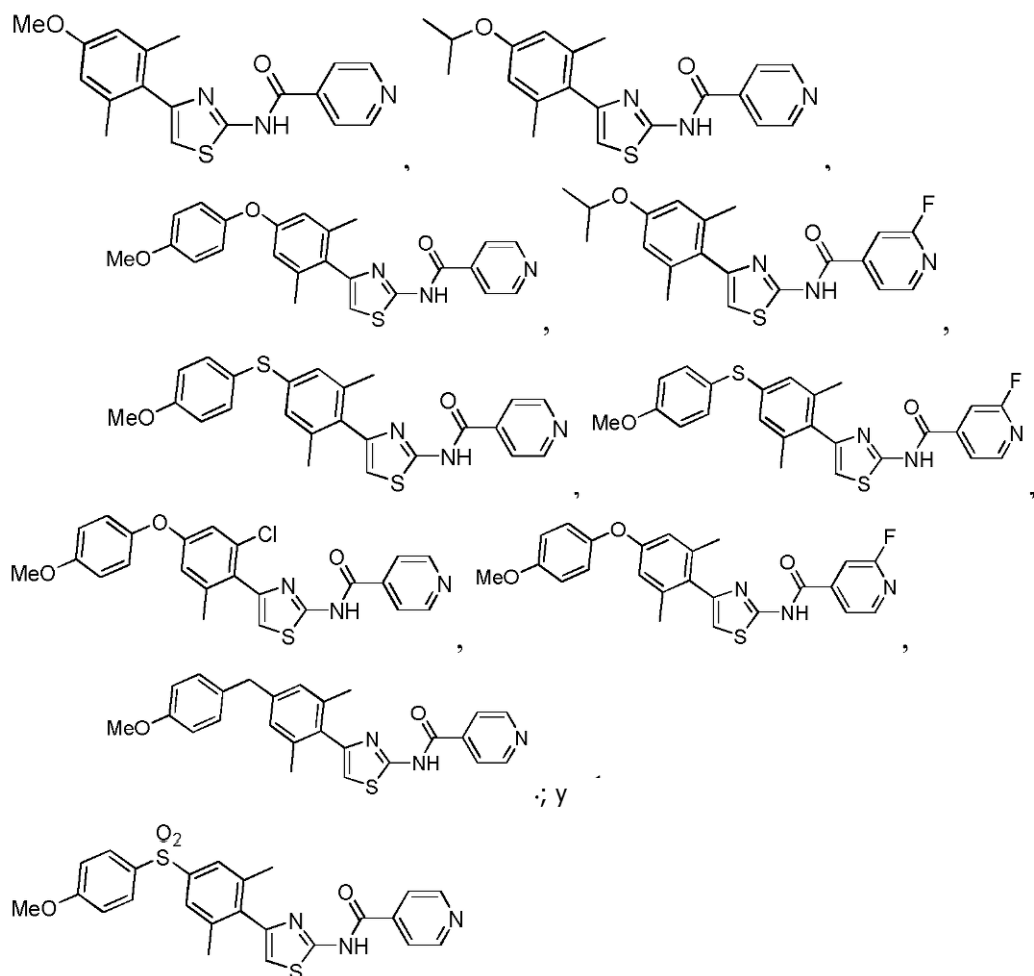
5 R^1 , R^2 son alquilo, R^3 es H; n es 0;



en la que R_a , R_b , R_c y R_d en  son independientemente hidrógeno o halógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en la que Y es O u S.

10 6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en una concentración eficaz para alterar la unión Hec1/Nek2 en un paciente cuando la composición se administra al paciente.

5 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende además un fármaco que interfiere con la formación o degradación de microtúbulos,

o en la que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 6 para alterar la unión Nek2/Hec1; en el que el uso no se práctica en el cuerpo de un ser humano o animal.

10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica cancerosa que está asociada con disfunción y/o sobreexpresión de Hec1.

IC ₅₀ en μ M	Línea celular de tumor sólido				Leucemia			
	HeLa	MDA-MB468	MDA-MB231	PC-3	K562	*KG-1	MV4-11	RS4;11
1	0,6731	0,3500	0,3000	0,545	0,4296	0,5206	1,504	1,287
82	0,1620	0,1200	0,0960	0,165	0,0520	0,1092	0,560	0,218
95	0,0486	0,0370	0,0320	0,0600	0,0349	0,0289	0,231	0,254
99	0,0427	0,0400	0,0200	0,0580	0,0163	0,0187	0,188	0,096

Figura 1A

IC ₅₀ en μ M	Células normales			
	WI-38 ^{#Z}	RPTEC	*HuVec	*HAoSMC
1	>10	>10	>9	>9
82	>10	>10	>9	>9
95	>10	>10	>9	>9
99	>10	>10	>9	>9

Figura 1b

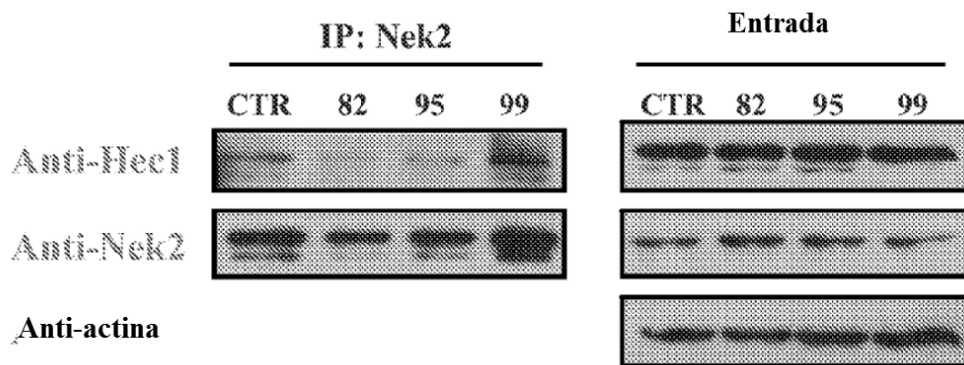


Figura 2A

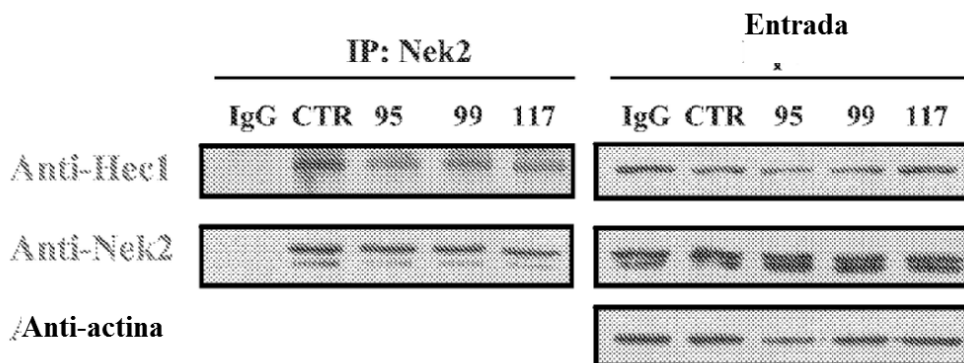


Figura 2B

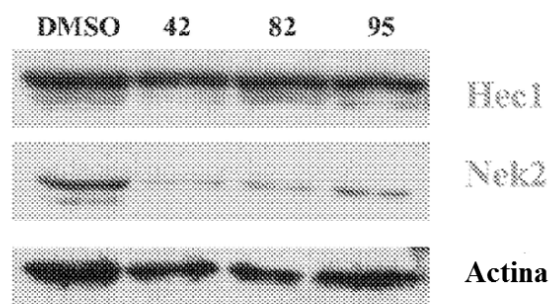


Figura 2C

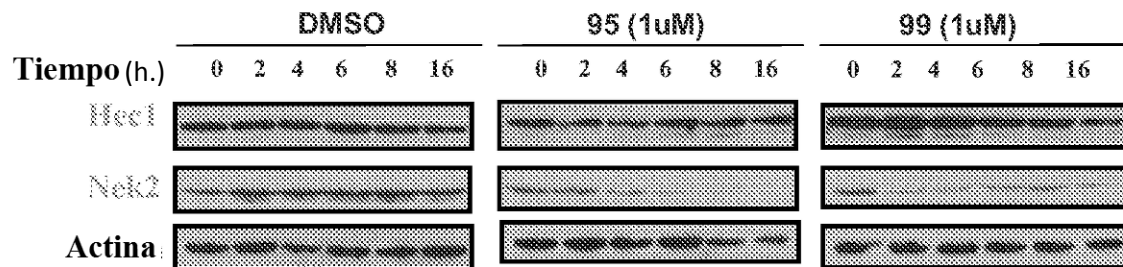


Figura 2D

Tratamiento con fármaco	0hr	24hr	48hr
1	12.3%	42.2%	77.8%
42	12.3%	49.5%	79.6%
82	19%	56%	69%
95	19%	43%	77%

Figura 3

IC ₅₀ (μ M) o inhibición %				
Cinasa	Compuestos	"82"	"95"	"99"
	CHK1	> 10	> 10	> 10
	CHK2	> 10	> 10	> 10
	Cdk1/ciclina B	> 10	> 10	> 10
	Aurora A	> 10	> 10	> 10
	Aurora B	> 10	> 10	> 10
	mTOR	> 10	> 10	> 10
	PI3K α	> 10	> 10	> 10
	PI3K β	> 10	> 10	> 10
	VEGFR-2	> 10	> 10	> 10
	PDGFR- β	> 10	> 10	> 10
	FGFR-1	> 10	> 10	> 10
	EGFR	> 10	> 10	> 10
	EGFR(T790M)	> 10	> 10	> 10
	IGF1-R	> 10	> 10	> 10
	B-Raf	> 10	> 10	> 10
	B-Raf(V600E)	> 10	> 10	> 10
	C-Raf	> 10	> 10	> 10
	FR3	> 10	> 1	> 10
	c-Met	> 10	> 10	> 10
	Kit	> 10	> 10	> 10

Figura 4

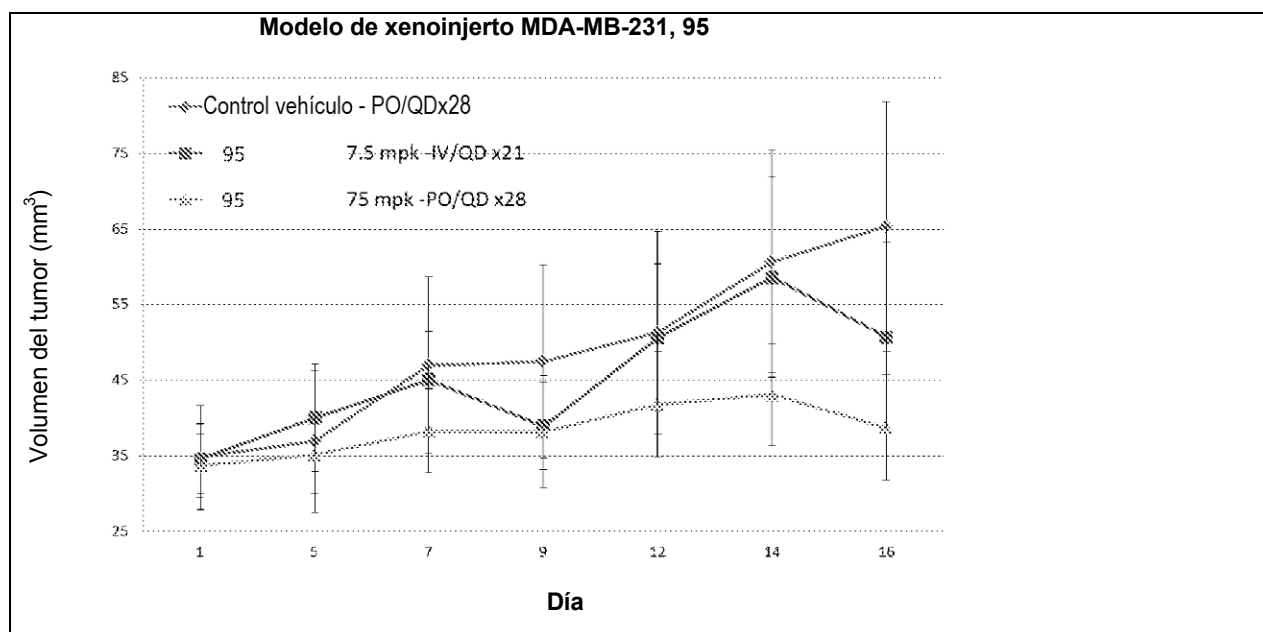


Figura 5A

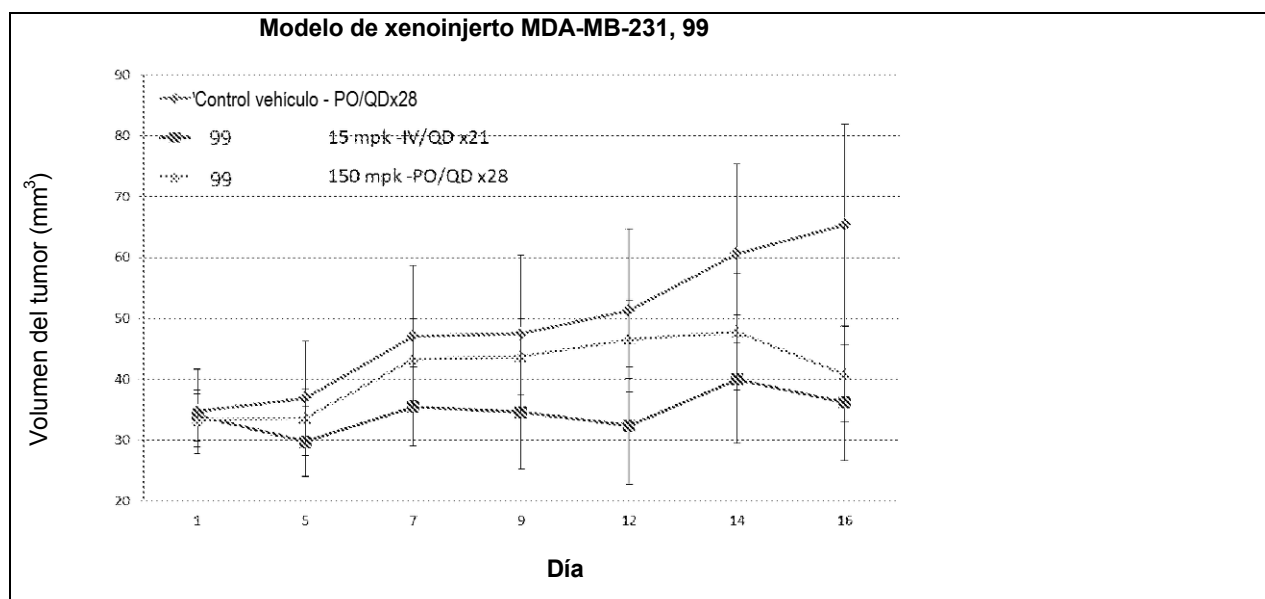


Figura 5B