

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 232**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 277/28</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/20</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/30</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/34</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/48</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/56</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)	<b>C07D 285/08</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12819674 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2738163**

54 Título: **Compuesto de amidina o sal del mismo**

30 Prioridad:

**29.07.2011 JP 2011167754**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.03.2016**

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)  
24-1, Takada 3-chome Toshima-ku  
Tokyo 170-8633, JP y  
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TANIKAWA, TETSUYA;  
USHIKI, YASUNOBU;  
USHIYAMA, FUMIHITO;  
YAMAGUCHI, TORU;  
ONO, NAOYA;  
YAMAMOTO, KEIKO;  
TSURUTA, RISA;  
TSUTSUI, YASUHIRO;  
FUJINO, NORITOMO y  
MORI, AYUMU**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 563 232 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

Compuesto de amidina o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un nuevo compuesto de amidina o una sal del mismo que tiene una actividad antifúngica frente a hongos patógenos y con un agente antifúngico que lo contiene.

10 **Técnica anterior**

En los últimos años, asociado al rápido progreso de una sociedad que envejece o al aumento en enfermedades crónicas, tales como las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, también ha aumentado el riesgo de contraer micosis profundas y micosis superficiales causadas por hongos patógenos. Las micosis profundas serias, tales como la candidiasis invasiva, amenazan con frecuencia la vida humana. Se considera que el principal mecanismo de defensa de un organismo huésped frente a hongos tales como *Candida* se debe originalmente a la inmunidad no específica mediada por neutrófilos. Cuando este mecanismo de defensa funciona normalmente, existe un bajo riesgo de infectarse por hongos. En los últimos años, sin embargo, el riesgo de contraer micosis profundas ha aumentado debido al mayor número de pacientes que tienen enfermedades subyacentes, tales como tumores malignos y SIDA, que reducen las funciones inmunes del organismo, al uso frecuente de agentes anticancerosos, inmunosupresores o similares, al uso intenso de sustancias antibióticas antibacterianas o de hormonas esteroideas, al uso a largo plazo de nutrición parenteral y de catéteres intravenosos, etc. (Documento no de patente 1).

Sólo se dispone de 9 tipos de fármacos para dichas micosis profundas: anfotericina B, flucitosina, miconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspohongosna y micahongosna. La anfotericina B tiene efectos antisépticos muy potentes, pero desafortunadamente presenta reacciones adversas, tales como toxicidad renal, que dan como resultado un uso clínico limitado. La flucitosina presenta problemas tales como resistencia y, por lo tanto, se usa raramente sola en la práctica actual. La caspohongosna y la micahongosna son débilmente activas frente al género *Cryptococcus*. Se hace referencia de manera colectiva al resto de los fármacos como agentes antifúngicos azólicos. Estos agentes generalmente tienden a ser inferiores en cuanto a efectos antisépticos sobre los hongos con respecto a la anfotericina B y, sin embargo, son los más frecuentemente utilizados en la actualidad en base a las compensaciones de eficacia-seguridad (Documento no de patente 2).

Recientemente, se ha detectado *Candida albicans* resistente a fluconazol con una elevada frecuencia en las lesiones candidiásicas orofaríngeas de pacientes con SIDA que han recibido dosis repetidas de fluconazol. Además, la mayoría de dichas cepas resistentes también exhiben resistencia cruzada al itraconazol y a otros fármacos azólicos. Más aún, también se ha reportado la segregación de cepas resistentes en pacientes que no tienen SIDA afectados por candidiasis mucocutánea crónica o candidiasis profunda (Documento no de patente 3). El problema de la resistencia tiene un serio impacto sobre el tratamiento del cada vez mayor número de pacientes con micosis profundas (Documento no de patente 3).

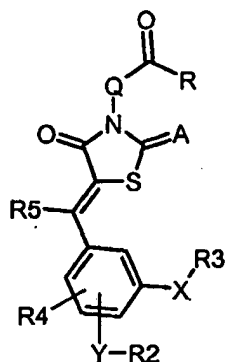
Entretanto, la tricofitosis de las uñas causada por *Trichophyton* es un tipo de micosis superficial y es una enfermedad intratable que requiere de 3 a 6 meses para su tratamiento. Actualmente se usan agentes orales a base de itraconazol y terbinafina como fármacos terapéuticos en el tratamiento de esta enfermedad. En las actuales circunstancias, ambos fármacos, sin embargo, producen un índice de curación insuficiente, aunque diferente dependiendo de los informes, y también se ha encontrado recurrencia (Documentos no de patente 4 y 5). Además, la terbinafina debe ser tomada a diario durante 6 meses, y se ha señalado, por lo tanto, un pobre cumplimiento atribuido a la administración a largo plazo para este fármaco (Documento no de patente 6). Estos dos fármacos también producen reacciones adversas en aproximadamente un 10% o más de los casos y se ha confirmado que presentan anomalía en los resultados de las pruebas clínicas de laboratorio, incluyendo los resultados de las pruebas de función hepática, en aproximadamente un 5% de los pacientes. Se sabe que el itraconazol exhibe interacción con otros muchos fármacos y, por lo tanto, es difícil de usar en combinación con otros agentes. En este sentido, no se selecciona el itraconazol como fármaco terapéutico en algunos casos.

Por consiguiente, existe una gran demanda en cuanto a un fármaco terapéutico para la micosis profunda que sea superior en seguridad y efectos farmacológicos sobre hongos resistentes a los fármacos existentes, un fármaco terapéutico para la tricofitosis de las uñas que tenga un mejor índice de curación e incidencia de recurrencia y un período de dosificación más corto que los fármacos existentes, o un fármaco que tenga una mejor seguridad o interacción farmacológica que los fármacos existentes.

Se desvela un compuesto que tiene una estructura de amidina y que es útil como antiséptico (Documento de Patente 1). Este compuesto es también útil como agente antifúngico frente a hongos particulares según la

divulgación (Documento de Patente 2). No obstante, ninguno de los documentos establece que este compuesto tenga también una actividad antifúngica frente a Trichophyton.

El Documento de Patente 3 desvela un compuesto de Fórmula I (mostrada a continuación) o una sal del mismo, donde A es O o S, X e Y representan independientemente O o CH<sub>2</sub> y pueden ser iguales o diferentes, Q es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(R<sup>1</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, R es OR<sup>6</sup> o NHR<sup>8</sup>, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo eventualmente sustituido, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno o sustituyentes específicos, siempre que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no sean ambos H, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno o sustituyentes específicos, m es 0-3, y n es 0-2. Se supone que el compuesto es útil en el tratamiento de infecciones fúngicas.



Fórmula I

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de Patente 1: Publicación Internacional N° WO 00/46184 folleto  
 Documento de Patente 2: Publicación Internacional N° WO 2004/037239 folleto  
 Documento de Patente 3: Publicación Internacional N° WO 02/17915 A<sup>1</sup>

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Clinical Microbiology, Vol. 17, pp. 265-266, 1990  
 Documento no de patente 2: Clinical Microbiology, Vol. 21, pp. 277-283, 1994  
 Documento no de patente 3: Clinical Microbiology, Vol. 28, pp. 51-58, 2001  
 Documento no de patente 4: BMJ. 318: 1031-5. 1999  
 Documento no de patente 5: Arch Dermatol. 138 (3): 353-7. 2002  
 Documento no de patente 6: J. New Rem. and Clin. 56 (9): 228-236. 2007

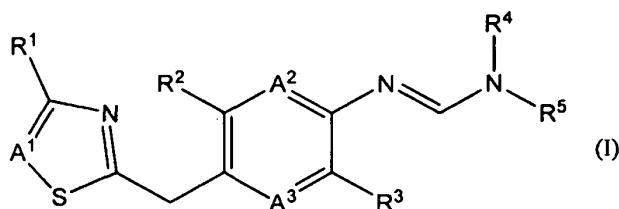
### Resumen de la invención

Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo compuesto que exhibe actividad antifúngica frente a hongos patógenos, incluyendo hongos de los géneros Candida, Aspergillus y Trichophyton, y que es farmacéuticamente útil.

Solución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios diligentes y en consecuencia han completado la presente invención al encontrar que un compuesto representado por la fórmula (I):



(donde

A<sup>1</sup> representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula CR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo representado por la fórmula COR<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilo o un grupo representado por la fórmula NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, donde

5 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar substituido con un grupo oxo;

A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son iguales y representan un grupo representado por la fórmula CH;

10 R<sup>1</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 6 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2, un grupo representado por la fórmula OR<sup>10</sup>, un grupo representado por la fórmula COR<sup>11</sup>, un grupo representado por la fórmula NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, un grupo representado por la fórmula NR<sup>14</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, un grupo representado por la fórmula NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>, un grupo representado por la fórmula NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> o un grupo representado por la fórmula OCONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, donde

15 R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 6 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo adamantilo, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2 o un grupo heterocíclico que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2;

20 R<sup>11</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 6 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo adamantilo, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2 o un grupo representado por la fórmula NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, donde

25 R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 6 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1 o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1;

30 R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>19</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

35 R<sup>18</sup> y R<sup>20</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 6 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo adamantilo, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2 o un grupo heterocíclico que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2;

40 El Grupo de Substituyentes 1 es un grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2, un grupo representado por la fórmula -OR<sup>25</sup>, un grupo representado por la fórmula -COR<sup>26</sup>, un grupo representado por la fórmula -NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> y un grupo representado por la fórmula -SO<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, donde

45 R<sup>25</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2 o un grupo alcanilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>26</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo representado por la fórmula NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, donde

50 R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar substituido con un grupo oxo,

R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

55 R<sup>29</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2 o un grupo heterocíclico que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2.

60 El Grupo de Substituyentes 2 es un grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo ciano, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo aminosulfonilo, un grupo alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo representado por la fórmula COR<sup>32</sup>, donde R<sup>32</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo representado por la fórmula NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, donde

R<sup>33</sup> y R<sup>34</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o

R<sup>33</sup> y R<sup>34</sup> representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que

puede estar substituido con un grupo oxo;

$R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ;

5  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede estar substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo y un grupo representado por la fórmula  $COR^{35}$ , donde

$R^{35}$  representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo representado por la fórmula  $NR^{36}R^{37}$ , donde

$R^{36}$  y  $R^{37}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o

10  $R^{36}$  y  $R^{37}$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar substituido con un grupo oxo, o

$R^4$  y  $R^5$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar substituido con un grupo oxo);

o una sal del mismo farmacológicamente aceptable tiene actividad antifúngica.

#### 15 Efectos ventajosos de la invención

El compuesto representado por la fórmula (I) o su sal tiene actividad antifúngica frente a hongos patógenos y es útil como agente antifúngico. En otro aspecto, el compuesto representado por la fórmula (I) o su sal es también excelente en cuanto a seguridad y es útil como agente antifúngico frente a hongos de los géneros *Candida*, *Aspergillus* y *Trichophyton*.

20

#### Descripción de las realizaciones

En la presente invención,  $C_{x-y}$  significa que el número de átomos de carbono es de x a y.

25 El grupo alquilo  $C_{1-6}$  significa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos del mismo, se pueden incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo y hexilo.

30 El grupo alcoxi  $C_{1-6}$  significa un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos del mismo, se pueden incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi y hexiloxi.

35 El átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  significa un grupo en el que se substituye cualquier átomo de hidrógeno del grupo alquilo  $C_{1-6}$  con un átomo de halógeno. Como ejemplos del mismo, se pueden incluir fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y triclorometilo. El número de átomos de halógeno substituyentes es preferiblemente de 1 a 3.

40 El grupo alquilsulfanilo  $C_{1-6}$  significa un grupo alquilsulfanilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos del mismo, se pueden incluir metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, terc-butilsulfanilo, pentilsulfanilo, isopentilsulfanilo y hexilsulfanilo.

45 El grupo alquilsulfínilo  $C_{1-6}$  significa un grupo alquilsulfínilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos del mismo, se pueden incluir metilsulfínilo, etilsulfínilo, propilsulfínilo, isopropilsulfínilo, butilsulfínilo, isobutilsulfínilo, sec-butilsulfínilo, terc-butilsulfínilo, pentilsulfínilo, isopentilsulfínilo y hexilsulfínilo.

50 El grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  significa un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos del mismo, se pueden incluir metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

55 El grupo alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$  significa un grupo en el que un grupo amino substituido por 1 ó 2 grupos alquilo  $C_{1-6}$  ejemplificados anteriormente se une por medio de  $SO_2$ . Como ejemplos del mismo, se pueden incluir metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo y metiletilaminosulfonilo.

El grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

60 El grupo alcanóilo  $C_{1-6}$  significa un grupo alcanóilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos del mismo, se pueden incluir formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isovalerilo y pivalóilo.

Como ejemplos de los grupos heterocíclicos, se pueden incluir grupos heterocíclicos monocíclicos y grupos heterocíclicos bicíclicos.

- Como ejemplos de los grupos heterocíclicos monocíclicos, se pueden incluir furilo, tienilo, 2-pirrolilo, imidazolilo, 3-pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, imidazolidinilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 2-piperazinilo, 2-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotiopiranilo. El grupo heterocíclico monocíclico contiene preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomos constituyentes del anillo y tiene de 4 a 6 miembros. Entre estos grupos heterocíclicos monocíclicos, se hace referencia a una estructura que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo y está libre de enlaces insaturados como anillo heterocíclico saturado.
- Como ejemplos de los grupos heterocíclicos bicíclicos, se pueden incluir benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-indazolilo, purínilo, cumarinilo, cromenilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, quinuclidinilo, 1,3-benzodioxanilo, 1,4-benzodioxanilo, benzomorfolinilo, benzomorfolonilo, 2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido(4,3-b)(1,4)oxazin-7-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido(3,2-b)(1,4)tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzotiazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirano(2,3-c)piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-(1,4)dioxepino(2,3-c)piridin-8-ilo, (1,3)dioxolo(4,5-c)piridin-6-ilo, 6-oxido-2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilo, 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilo, 1,4-benzoditiano, tieno(3,2-b)tiofen-2-ilo y 7-oxo-7,8-dihidro-6H-pirímido(5,4-b)(1,4)oxazin-4-ilo.
- Como ejemplos de los grupos arilo, se pueden incluir fenilo, naftilo, antraceno y fenantreno.
- Como ejemplos de los grupos arilsulfonilo, se pueden incluir bencenosulfonilo, p-toluensulfonilo y naftaleno sulfonilo.
- En los compuestos de la presente invención, como ejemplos de compuestos preferidos se incluyen los siguientes compuestos.
- Son preferidos los compuestos donde  $A^1$  es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula CH.
- En los compuestos según la presente invención,  $A^2$  y  $A^3$  son un grupo representado por la fórmula CH.
- Son preferidos los compuestos donde  $R^1$  es un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar substituido con 1 a 6 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 1, un grupo arilo que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados entre el Grupo de Substituyentes 2, un grupo representado por la fórmula  $OR^{10}$ , un grupo representado por la fórmula  $COR^{11}$  o un grupo representado por la fórmula  $NR^{12}CO_2R^{13}$ .
- Son preferidos los compuestos donde  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Además, son más preferidos los compuestos donde  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .
- Son preferidos los compuestos donde  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede estar substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo y un grupo representado por la fórmula  $COR^{35}$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar substituido con un grupo oxo. Además, son más preferidos los compuestos donde  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .
- El agente antifúngico significa una substancia que es capaz de actuar sobre hongos patógenos para suprimir así su crecimiento o matar a los hongos. El agente antifúngico puede ser una substancia que evite la propagación de los hongos o que mate a algunos hongos para reducir su número.
- Como ejemplos de hongos patógenos, se pueden incluir hongos de tipo levadura, hongos filamentosos y Zygomycetes. Como ejemplos de hongos de tipo levadura, se incluyen el género *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, etc.), el género *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans*, etc.), el género *Malassezia* (*Malassezia furfur*, etc.) y el género *Trichosporon* (*Trichosporon asahii*, etc.). Como ejemplos de hongos filamentosos, se incluyen el género *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, etc.), el género *Trichophyton* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, etc.), el género *Fusarium* (*Fusarium solani*, etc.), el género *Scedosporium* (*Scedosporium apiospermum*, etc.) y el género *Microsporium* (*Microsporium canis*, etc.). Como ejemplos de Zygomycetes, se incluyen el género *Mucor* (*Mucor plumbeus*, etc.), el género *Rhizopus* (*Rhizopus oryzae*, etc.) y el género *Absidia* (*Absidia corymbifera*, etc.).

El agente antifúngico de la presente invención exhibe excelentes efectos antifúngicos sobre especies de hongos tales como los hongos de los géneros *Candida*, *Aspergillus* y *Trichophyton* y exhibe mejores excelentes efectos antifúngicos sobre hongos del género *Trichophyton*.

5 En otro aspecto, el agente antifúngico de la presente invención exhibe excelentes efectos antifúngicos sobre especies de hongos tales como *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Malassezia furfur* y *Cryptococcus neoformans*.

10 El compuesto representado por la fórmula (I) o su sal exhibe una excelente seguridad. La seguridad es evaluada mediante diversas pruebas, y puede ser evaluada mediante diversas pruebas de seguridad seleccionadas entre, por ejemplo, pruebas de citotoxicidad, pruebas de hERG, pruebas de toxicidad con dosis repetidas, pruebas de inhibición de la actividad del citocromo P450 (CYP), pruebas de inhibición de la dependencia metabólica, pruebas de micronúcleos de ratón *in vivo* y pruebas de UDS en hígado de rata *in vivo*.

15 Las sales del compuesto de fórmula (I) son farmacológicamente aceptables y pueden incluir, por ejemplo, sales normalmente conocidas de grupos básicos (*v.g.*, un grupo amino) o grupos ácidos (*v.g.*, un grupo hidroxifenólico y un grupo carboxi).

20 La sal farmacológicamente aceptable significa una sal usada en la quimioterapia y prevención de la infección fúngica. Como ejemplos de la misma, se pueden incluir: sales con ácidos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido etilsuccínico, ácido malónico, ácido lactobiónico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico (ácido tosílico), ácido laurilsulfúrico, ácido málico, ácido aspártico, ácido  
25 glutámico, ácido adípico, cisteína, N-acetilcisteína, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico, ácido nicotínico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido tiociánico, ácido undecanoico, polímeros de ácido acrílico y polímeros de carboxivinilo; sales con bases inorgánicas, tales como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio y sal de calcio; aminas orgánicas, tales como morfolina y piperidina; y sales con aminoácidos.

30 El compuesto de fórmula (I) o su sal puede formar un hidrato o un solvato. También se incluyen éstos en la presente invención.

35 El compuesto de la presente invención puede tener tautómeros o estereoisómeros, tales como isómeros geométricos. También se incluyen éstos en la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede tener compuestos que funcionen como profármacos en el momento de la administración. El grupo de compuestos que funcionan como profármacos tienen preferiblemente las siguientes características:

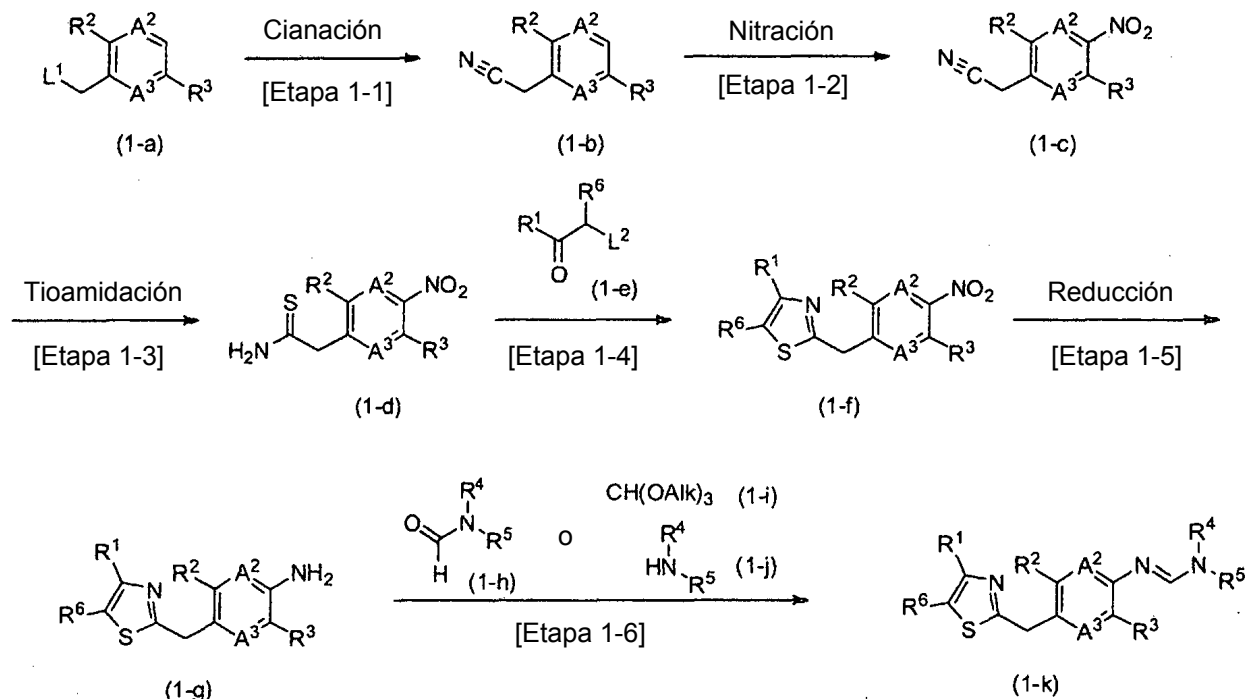
40 (1) el propio compuesto profármaco puede tener actividad antimicrobiana, la cual, sin embargo, no es esencial; (2) el compuesto se convierte tras su administración en un compuesto que exhibe la actividad farmacológica de interés por escisión de un grupo funcional que funciona como profármaco mediante una enzima apropiada *in vivo*. En este caso, el profármaco que tiene actividad antimicrobiana por sí mismo puede exhibir efectos farmacológicos tal cual es sin ser escindido por una enzima *in vivo*. Además, el profármaco y el compuesto escindido por una enzima *in vivo* pueden coexistir; y  
45 (3) se espera que el profármaco tenga, por ejemplo, una mayor solubilidad en agua, efectos farmacológicos potenciados o mantenidos, reacciones adversas o toxicidad reducidas y mayor estabilidad. En particular, se espera preferiblemente una mayor solubilidad en agua. El uso del profármaco en forma, por ejemplo, de  
50 inyección o gotas mejora las condiciones de administración, tales como una reducción en la cantidad de solución administrada. Se puede esperar que esto aumente la cantidad del principio activo o que potencie los efectos farmacológicos mediante una elevación en la concentración sérica, por ejemplo.

55 Se puede llevar el compuesto de la presente invención a una preparación farmacéutica en combinación con uno o dos o más soportes, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los soportes, excipientes y diluyentes incluyen agua, lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, almidón, goma, gelatina, alginato, silicato de calcio, fosfato de calcio, celulosa, jarabes acuosos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, parahidroxibenzoato de alquilo, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina y diversos aceites, tales como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja. Se mezclan estos soportes, excipientes o diluyentes, si es  
60 necesario, con aditivos de uso general, tales como expansores, ligantes, desintegrantes, ajustadores del pH y solubilizadores. El compuesto de la presente invención puede ser preparado como fármacos orales o parenterales, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, ungüentos, inyecciones o parches cutáneos mediante una técnica rutinaria de formulación.

El compuesto de la presente invención puede ser administrado oral o parenteralmente a un paciente adulto a una dosis única de 1 a 5.000 mg una vez al día o varias veces al día. La dosis puede ser apropiadamente aumentada o disminuida dependiendo del tipo de enfermedad que se haya de tratar, de la edad, del peso corporal o de los síntomas del paciente, etc. Además, el compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con otros fármacos.

Aunque el compuesto de la presente invención puede ser sintetizado, por ejemplo, mediante los métodos siguientes, los métodos de producción del compuesto de la presente invención no deben limitarse a éstos.

10 Método general de producción 1



15 donde  $L^1$  y  $L^2$  representan un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un grupo alquil( $C_{1-6}$ )sulfonil-O- o un grupo arilsulfonil-O-; Alk representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ; y los otros grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $A^2$  y  $A^3$  son como se ha definido anteriormente.

Etapa 1-1

20 El compuesto de fórmula general (1-b) puede ser producido por reacción de un compuesto de fórmula general (1-a) con cianuro de sodio o cianuro de potasio en un solvente polar aprótico (v.g., sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona), agua, acetonitrilo o un solvente alcohólico (v.g., metanol y etanol).

25 Etapa 1-2

El compuesto de fórmula general (1-c) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (1-b) con ácido nítrico concentrado o una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico.

30 Etapa 1-3

35 El compuesto de fórmula general (1-d) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (1-c) con ácido dietilfosforditiico o similar en presencia de un ácido. Esta reacción puede ser llevada a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, el folleto de la Publicación Internacional N° WO 06/137658 y el Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, pp. 2715-2720, 1990, o un método equivalente a éste. El solvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no presente efectos adversos sobre la reacción. Como ejemplos del mismo, se incluyen ésteres, tales como acetato de etilo. Como ejemplos de los ácidos utilizados en esta reacción, se incluye ácido clorhídrico. En esta reacción, la cantidad de ácido dietilfosforditiico o similar empleada puede ser de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula general (1-c). La



cantidad de ácido empleada puede ser de 1 a 50 equivalentes. Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante 30 minutos a 48 horas.

#### Etapa 1-4

El compuesto de fórmula general (1-f) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (1-d) con un compuesto de fórmula general (1-e). Esta reacción puede ser llevada a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, el folleto de la Publicación Internacional N° WO 05/115382 y la Patente Estadounidense N° 20060052420, o un método equivalente a éste. El solvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no tenga efectos adversos sobre la reacción. Como ejemplos del mismo, se incluyen: alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter y etilenglicol monometil éter; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; y agua. Estos solventes pueden ser mezclados para su uso. En esta reacción, la cantidad del compuesto de fórmula general (1-e) empleada puede ser de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula general (1-d). Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, preferiblemente a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 150°C, durante 30 minutos a 48 horas.

#### Etapa 1-5

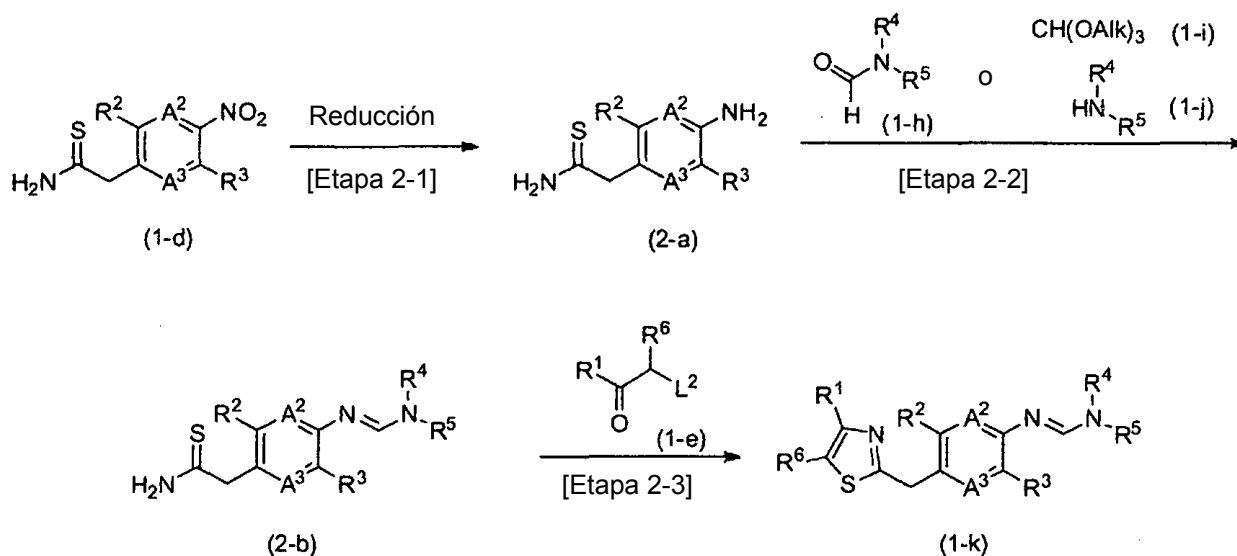
El compuesto de fórmula general (1-g) puede ser producido por hidrogenación del compuesto de fórmula general (1-f) en presencia de un catalizador, tal como paladio-carbono, níquel Raney o hidróxido de paladio, en un solvente alcohólico (v.g., metanol y etanol), un solvente etérico (v.g., tetrahidrofurano y dioxano), un solvente halogenado (v.g., cloruro de metileno y cloroformo) o un solvente hidrocarbonado aromático (v.g., tolueno y xileno). De manera alternativa, el compuesto de fórmula general (1-g) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (1-f) con un agente reductor, por ejemplo, hierro (polvo) o cloruro de estaño, en presencia de ácido clorhídrico o cloruro de amonio en una solución acuosa de un alcohol, tal como metanol o etanol. El agente reductor es utilizado en una cantidad de 2 a 5 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula general (1-f). Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas.

#### Etapa 1-6

El compuesto de la presente invención de fórmula general (1-k) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (1-g) con cloruro de carbamoilo obtenido por reacción de un compuesto de fórmula general (1-h) con, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de fosforilo. Esta reacción puede ser llevada a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, Vol. 73, pp. 8954-8959, 2008, y el folleto de la Publicación Internacional N° WO 09/045830, o mediante un método equivalente a éste. El solvente empleado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no tenga efectos adversos sobre la reacción. Como ejemplos del mismo, se incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y dicloroetano, y éteres, tales como tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter y etilenglicol monometil éter. Estos solventes pueden ser mezclados para su uso. En esta reacción, la cantidad del compuesto de fórmula general (1-h) empleada puede ser de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula general (1-g). En esta reacción, la cantidad de cloruro de oxalilo o cloruro de fosforilo o similar empleada puede ser de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula general (1-h). Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de -78°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante 30 minutos a 48 horas.

De manera alternativa, el compuesto de la presente invención de fórmula general (1-k) puede ser producido por reacción de la amina de fórmula general (1-j) con un compuesto formimidato obtenido por reacción del compuesto de fórmula general (1-g) con un compuesto de fórmula general (1-i) en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido (+)-10-alcanforsulfónico o ácido p-toluensulfónico. El solvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no tenga efectos adversos sobre la reacción, y es preferiblemente una solución acuosa de un alcohol, tal como metanol o etanol.

Método general de producción 2



5 donde L<sup>2</sup>, Alk, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son como se ha definido anteriormente.

Etapa 2-1

10 El compuesto de fórmula general (2-a) puede ser producido por reducción de un grupo nitro de un compuesto de fórmula general (1-d) del mismo modo que en la "Etapa 1-5".

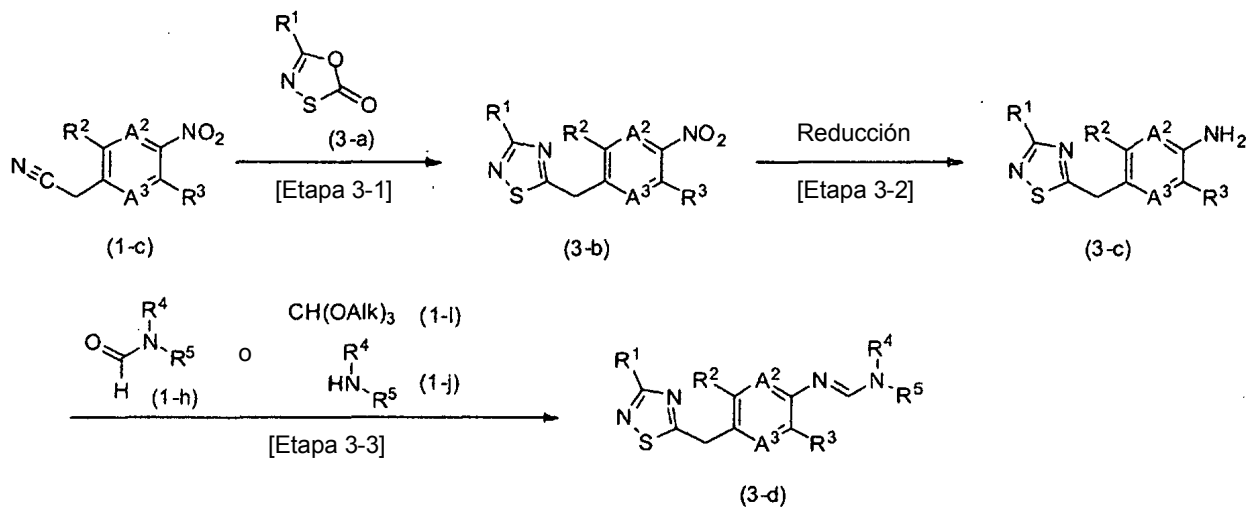
Etapa 2-2

15 El compuesto de fórmula general (2-b) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (2-a) con un compuesto de fórmula general (1-h) o con un compuesto de fórmula general (1-i) y un compuesto de fórmula general (1-j) del mismo modo que en la "Etapa 1-6".

Etapa 2-3

20 El compuesto de la presente invención de fórmula general (1-k) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (2-b) con un compuesto de fórmula general (1-e) del mismo modo que en la "Etapa 1-4".

Método general de producción 3



25

donde Alk, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son como se ha definido anteriormente.

Etapa 3-1

5 El compuesto de fórmula general (3-b) puede ser producido por la reacción de ciclación [3+2] de un compuesto de fórmula general (1-c) en solvente hidrocarbonado aromático, tal como o-diclorobenceno, m-xileno o decalina. Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente de desde 150°C hasta 200°C.

Etapa 3-2

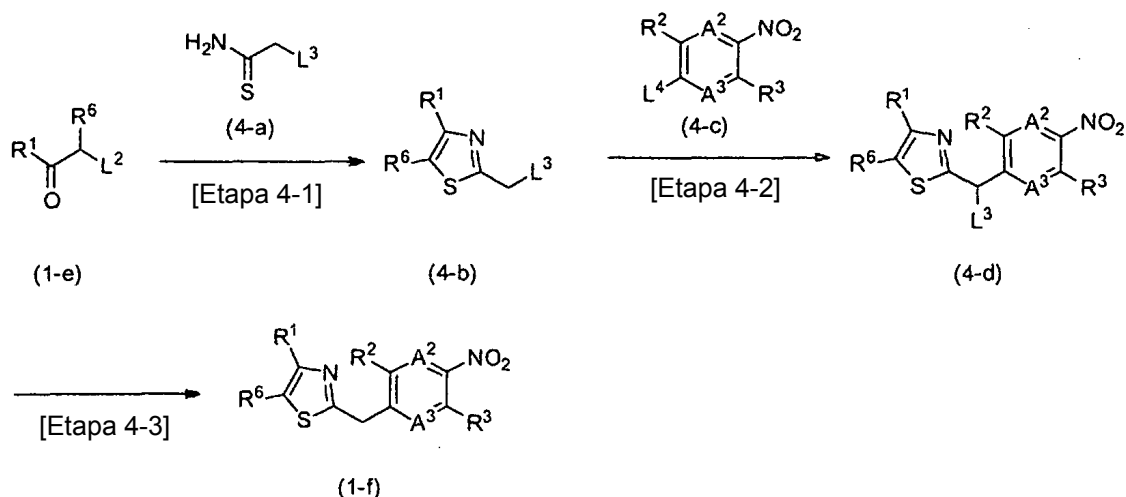
10 El compuesto de fórmula general (3-c) puede ser producido por reducción de un grupo nitro del compuesto de fórmula general (3-b) del mismo modo que en la "Etapa 1-5".

Etapa 3-3

15 El compuesto de la presente invención de fórmula general (3-d) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (3-c) con un compuesto de fórmula general (1-h) o con un compuesto de fórmula general (1-i) y un compuesto de fórmula general (1-j) del mismo modo que en la "Etapa 1-6".

Método general de producción 4

20



25 donde L<sup>3</sup> representa un grupo ciano o un grupo carboxi eventualmente protegido; L<sup>4</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un grupo alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonil-O- o un grupo arilsulfonil-O-; y los otros grupos L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son como se ha definido anteriormente.

Etapa 4-1

30 El compuesto de fórmula general (4-b) puede ser producido por reacción de un compuesto de fórmula general (1-e) con un compuesto de fórmula general (4-a) del mismo modo que en la "Etapa 1-4".

Etapa 4-2

35 Por ejemplo, el 1-cloro-2,5-dimetil-4-nitrobenzoceno es conocido como un compuesto de fórmula general (4-c). El compuesto de fórmula general (4-d) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula general (4-b) con el compuesto de fórmula general (4-c) en presencia de una base. El solvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no tenga efectos adversos sobre la reacción. Como ejemplos del mismo, se incluyen: solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona, y éteres, tales como tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter y etilenglicol monometil éter. Se prefieren las amidas.

40 Como ejemplos de las bases usadas en esta reacción, se incluyen: bases orgánicas, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, piridina, dimetilaminopiridina y trietilamina; y bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de sodio. Como ejemplos de las bases preferidas, se incluye el terc-butóxido de potasio.

45 La cantidad de base empleada puede ser de 1 a 20 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula general (4-

b), y es preferiblemente de 1 a 5 equivalentes. La cantidad del compuesto de fórmula general (4-d) empleada puede ser de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula general (4-b). Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 150°C, durante 10 minutos a 48 horas.

5

#### Etapa 4-3

El compuesto de fórmula general (1-f) puede ser producido por la reacción de descarboxilación del compuesto de fórmula general (4-d) en presencia o ausencia de un ácido. El solvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no tenga efectos adversos sobre la reacción. Como ejemplos del mismo, se incluyen: solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona, y éteres, tales como tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter y etilenglicol monometil éter. Se prefieren los éteres.

10

Como ejemplos de los ácidos utilizados, si se desea, en esta reacción, se incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido p-toluensulfónico. Como ejemplos de los ácidos preferidos, se incluye el ácido clorhídrico. La cantidad de ácido empleada puede ser de 0,001 equivalentes o más con respecto al compuesto de fórmula general (4-d), y es preferiblemente de 0,01 a 5 equivalentes. Además, se puede usar el ácido como solvente. Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de 0 a 200°C, preferiblemente de 50 a 150°C, durante 10 minutos a 48 horas. El compuesto de fórmula general (1-f) puede convertirse en el compuesto de la presente invención de fórmula general (1-k) a través de la "Etapa 1-5" y la "Etapa 1-6" del Método general de producción 1.

15

20

25

#### Ejemplos

A partir de aquí, se describirá la presente invención con más detalle haciendo referencia a Ejemplos de referencia, Ejemplos y un Ejemplo de ensayo. Sin embargo, la presente invención no queda limitada por estos ejemplos.

30

A continuación, se mostrarán las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos.

El soporte utilizado en la cromatografía en gel de sílice era gel de sílice 60N fabricado por Kanto Chemical Co., Inc., Cartucho SANP HP-sil fabricado por Biotage Japan Ltd. o Cartucho Reveleris Silica fabricado por W. R. Grace & Co., a menos que se especifique algo diferente. El soporte utilizado en la cromatografía en gel de sílice de tipo NH era Chromatorex NH-DM1020 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. o Cartucho SANP KP-NH fabricado por Biotage Japan Ltd., a menos que se especifique algo diferente. La cromatografía preparatoria en capa fina en gel de sílice empleaba gel de sílice para placa PLC 60F<sub>254</sub> fabricado por Merck KGaA, y el tipo NH empleaba Chromatorex NH-DM1020 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. El separador de fases utilizado está fabricado por Biotage Japan Ltd. El HP-20 utilizado está fabricado por SUPELCO (Sigma-Aldrich Corp.). Los espectros de RMN representan RMN de protones, y se indicaron los valores de  $\delta$  en ppm usando tetrametilsilano como patrón interno.

35

40

Para LC-MS, se realizó una HPLC usando Agilent 1100, y se realizó la medición del MS (ESI) usando Plataforma de MicroMasa LC. La columna, el solvente y las condiciones de medición que se emplearon son los siguientes:

45

Columna: Columna Waters, SunFire C18, 2,5  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm  
 Solvente: CH<sub>3</sub>CN (CF<sub>3</sub>COOH al 0,10%), H<sub>2</sub>O (CF<sub>3</sub>COOH al 0,10%)  
 Condiciones de medición: elución en gradiente; de 0 a 0,5 min. (CH<sub>3</sub>CN al 10%), 5,5 min. (CH<sub>3</sub>CN al 80%) y de 6,0 a 6,3 min. (CH<sub>3</sub>CN al 99%)

50

La LC preparatoria empleaba un sistema de HPLC preparatoria GILSON. La columna, el solvente y las condiciones de medición que se emplearon en la LC preparatoria son los siguientes:

Columna: Columna Waters, SunFire Prep C18, OBD 5,0  $\mu\text{m}$ , 30 x 50 mm  
 Solvente: CH<sub>3</sub>CN (CF<sub>3</sub>COOH al 0,1%), H<sub>2</sub>O (CF<sub>3</sub>COOH al 0,1%)  
 Condiciones de medición: elución en gradiente; de 0 a 2 min. (CH<sub>3</sub>CN al 10%), 11 min. (CH<sub>3</sub>CN al 80%) y 13,5 min. (CH<sub>3</sub>CN al 95%)

55

Además, se muestran aquí a continuación las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos:

60

(+)-CSA: ácido (+)-10-alcanforsulfónico  
 APCI: ionización química a presión atmosférica  
 aq.: solución acuosa

DMSO-d<sub>6</sub>: sulfóxido de dimetilo hexadeuterizado  
 ESI: ionización por electropulverización  
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 HOBT·H<sub>2</sub>O: 1-hidroxibenzotriazol monohidrato  
 LC: cromatografía líquida  
 WSC·HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
 s: singlete  
 s ancho: singlete ancho  
 d: doblete  
 dd: doble doblete  
 dt: doble triplete  
 m: multiplete  
 t: triplete  
 td: triple doblete  
 tt: triple triplete  
 c: cuartete  
 quin: quintete

### Ejemplo de referencia 1-1

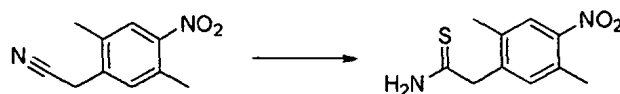
(2,5-Dimetil-4-nitrofenil)acetonitrilo



A (2,5-dimetilfenil)acetonitrilo (30 g), bajo refrigeración con hielo, se le añadió ácido nítrico fumante (103 ml) gota a gota y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. A continuación, se destiló el solvente a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; cloroformo/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 90/10) y se volvió a purificar después dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 60/40), para obtener el compuesto del título (12 g) como un sólido amarillo claro.  
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,35 - 2,41 (3 H, m), 2,58 (3 H, s), 3,69 (2 H, s), 7,36 (1 H, s), 7,84 (1 H, s).

### Ejemplo de referencia 1-2

2-(2,5-Dimetil-4-nitrofenil)etanotioamida



Al compuesto (6,0 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-1A, se le añadieron una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (100 ml) y ácido dietilfosforditioico (7,9 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se recogió el sólido depositado por filtración y se lavó con hexano/acetato de etilo (= 3/1), para obtener el compuesto del título (6,3 g) como un sólido amarillo claro.  
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,37 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 4,11 (2 H, s), 6,53 (1 H, s ancho), 7,18 (1 H, s), 7,45 (1 H, s ancho), 7,86 (1 H, s).

### Ejemplo de referencia 1-3

2-(4-Amino-2,5-dimetilfenil)etanotioamida



A una solución en etanol/agua 1:1 (50 ml) del compuesto (5,0 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de

referencia 1-2, se le añadieron cloruro de amonio (3,6 g) y polvo de hierro (3,7 g) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,3 g) como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,12 (3 H, s), 2,16 (3 H, s), 3,61 (2 H, s ancho), 3,99 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,73 (1 H, s ancho), 6,82 (1 H, s), 7,50 (1 H, s ancho).

#### Ejemplo de referencia 1-4

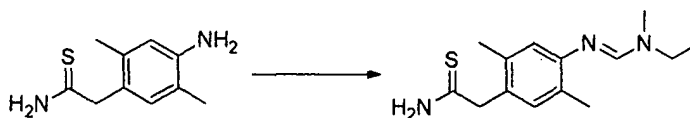
N-Etil-N-metilformamida



A una solución en etanol (25 ml) de N-etil-N-metilamina (10 g) bajo refrigeración con hielo, se le añadió formiato de etilo (27 ml) y se agitó el resultado a 65°C durante 2 horas. Después de dejarla reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente y de agitarla durante 30 minutos, se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (11 g) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,06 - 1,27 (3 H, m), 2,79 - 2,98 (3 H, m), 3,19 - 3,48 (2 H, m), 7,96 - 8,12 (1 H, m).

#### Ejemplo de referencia 1-5

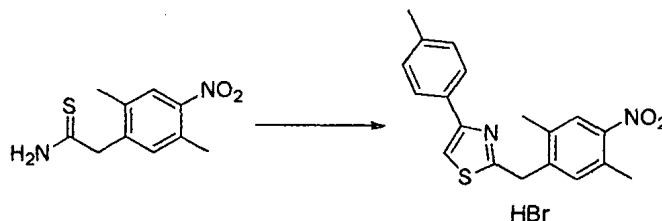
2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilfenil]etanotioamida



A una solución en cloroformo (15 ml) del compuesto (2,4 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-4, se le añadió cloruro de oxalilo (2,0 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (10 ml) del compuesto (3,3 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló luego el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  91/9) y se volvió a purificar después por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 66/34  $\rightarrow$  20/80), para obtener el compuesto del título (1,0 g) como un aceite marrón.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,19 - 1,23 (3 H, m), 2,20 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 3,00 (3 H, s), 3,28 - 3,44 (2 H, m), 4,04 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,66 - 6,74 (1 H, m), 6,91 (1 H, s), 7,38-7,54 (2 H, m).

#### Ejemplo de referencia 2-1

Bromhidrato de 2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol

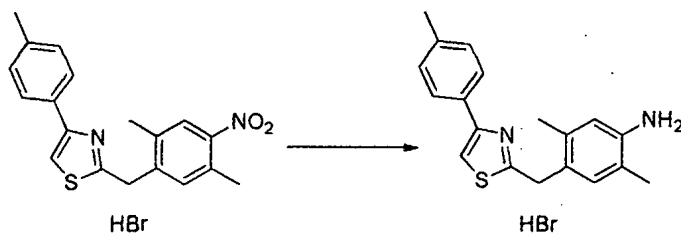


A una suspensión en 2-propanol (10 ml) del compuesto (0,20 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió 2-bromo-4'-metilacetofenona (0,21 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar reposar para que se enfriara a temperatura ambiente, se filtró el depósito resultante y se lavó con 2-propanol, para obtener el compuesto del título (0,19 g) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,39 - 2,46 (6 H, m), 2,59 (3 H, s), 5,14 (2 H, s ancho), 7,36 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,40 (1 H, s), 7,47 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 8,01 (2 H, d, J=8,3 Hz).

**Ejemplo de referencia 2-2**

Bromhidrato de 2,5-dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]anilina



5

A una suspensión en metanol (10 ml) del compuesto (0,19 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 2-1, se le añadió paladio al 10%-carbono (93 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 19 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,16 g) como un sólido blanco.

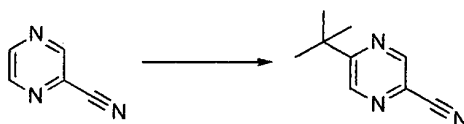
10

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 2,19 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 2,32 (3 H, s), 4,30 (2 H, s), 6,94 (1 H, s), 7,17 (1 H, s), 7,23 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz), 7,81 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz), 7,85 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 3-1**

15

5-Terc-butilpirazino-2-carbonitrilo



20

A una solución acuosa (1,5 l) de 2-cianopirazina (60 g), se le añadieron ácido píválico (56 ml) y peroxodisulfato de amonio (100 g), se añadió luego nitrato de plata (146 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 2,5 horas. Se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. Se añadió además acetato de etilo al extracto y se filtró la suspensión. Se añadió solución salina saturada al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5  $\rightarrow$  50/50), para obtener el compuesto del título (54 g) como un sólido amarillo claro.

25

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ ppm 1,43 (9 H, s), 8,77 (1 H, d,  $J=1,8$  Hz), 8,83 (1 H, d,  $J=1,8$  Hz).

**Ejemplo de referencia 3-2**

30

1-(5-Terc-butilpirazin-2-il)etanona



35

A una solución en tetrahidrofurano (300 ml) del compuesto (15 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 3-1, bajo refrigeración con hielo, se le añadió una solución de 3 mol/l de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (62 ml) y se agitó el resultado durante 4 horas bajo refrigeración con hielo. Se añadió la solución de reacción a agua helada y se ajustó el resultado a un pH de alrededor 2,0 mediante adición de una solución acuosa de 6 mol/l de ácido clorhídrico bajo refrigeración con hielo, y se agitó durante 30 minutos. Tras extracción con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  83/17), para obtener el compuesto del título (8,3 g) como un sólido amarillo.

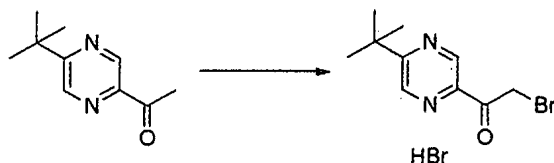
40

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ ppm 1,43 (9 H, s), 2,70 (3 H, s), 8,69 (1 H, d,  $J=1,2$  Hz), 9,14 (1 H, d,  $J=1,2$  Hz).

45

**Ejemplo de referencia 3-3**

Bromhidrato de 2-bromo-1-(5-terc-butilpirazin-2-il)etanona



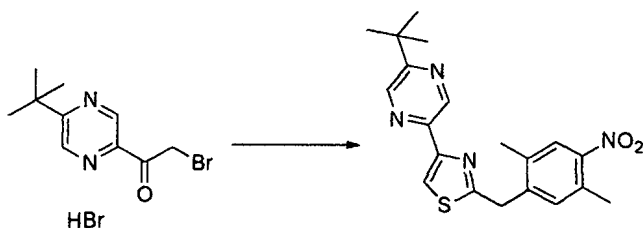
5

A una solución en etanol (80 ml) del compuesto (8,0 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 3-2, se le añadieron ácido acético (100 ml), una solución de ácido bromhídrico al 20 al 30%/etanol (12 ml) y bromo (1,9 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se volvió a añadir entonces bromo (0,60 ml) y se volvió a agitar el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (16 g) como un sólido amarillo claro.

10

**Ejemplo de referencia 3-4**

15 2-Terc-butil-5-[2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]pirazina



20

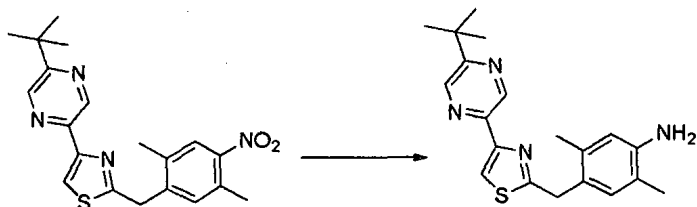
A una suspensión en 2-propanol (50 ml) del compuesto (2,0 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió el compuesto (4,6 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 3-3 y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos, y se agitó entonces a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 70/30), para obtener el compuesto del título (3,4 g) como un aceite de color naranja.

25

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,42 (9 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 4,42 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 8,62 (1 H, d, J=1,5 Hz), 9,21 (1 H, d, J=1,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 3-5**

30 4-[[4-(5-Terc-butilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilanilina



35

A una solución en metanol (60 ml) del compuesto (3,1 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 3-4, se le añadió paladio al 10%-carbono (0,31 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 6 días en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 50/50), para obtener el compuesto del título (1,2 g) como un sólido amarillo.

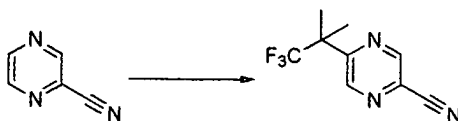
40

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,42 (9 H, s), 2,15 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 3,44 - 3,66 (2 H, m), 4,26 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 8,61 (1 H, d, J=1,7 Hz), 9,23 (1 H, d, J=1,7 Hz).



**Ejemplo de referencia 4-1**

5-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)pirazino-2-carbonitrilo



5

A una solución acuosa (50 ml) de 2-cianopirazina (6,7 ml), se le añadieron ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (10 g) y peroxodisulfato de amonio (22 g), se añadió luego nitrato de plata (16 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 8 horas. Se sometió la solución de reacción a extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25), para obtener el compuesto del título (0,28 g) como un aceite amarillo claro.

10

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,67 (6 H, s), 8,83 - 8,96 (2 H, m).

**Ejemplo de referencia 4-2**

1-[5-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)pirazin-2-il]etanona



20

A una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) del compuesto (0,28 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 4-1, bajo refrigeración con hielo, se le añadió una solución de 3 mol/l de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (0,87 ml) y se agitó el resultado durante 4 horas bajo refrigeración con hielo. Se añadió la solución de reacción a agua helada y se ajustó el resultado a un pH de alrededor de 2,0 mediante adición de una solución acuosa de 6 mol/l de ácido clorhídrico bajo refrigeración con hielo, y se agitó durante 30 minutos. Tras extracción con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 83/17), para obtener el compuesto del título (0,12 g) como un sólido amarillo.

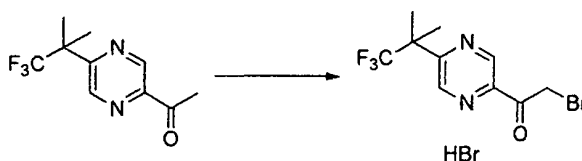
25

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,67 (6 H, s), 2,72 (3 H, s), 8,84 (1 H, s), 9,20 (1 H, d, J=1,7 Hz).

30

**Ejemplo de referencia 4-3**

Bromhidrato de 2-bromo-1-[5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)pirazin-2-il]etanona



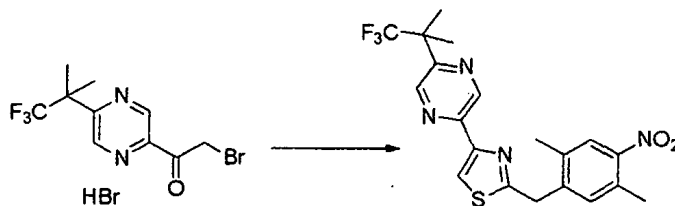
35

A una solución en etanol (10 ml) del compuesto (0,11 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 4-2, se le añadieron ácido acético (12 ml), una solución de ácido bromhídrico al 20 al 30%/etanol (0,20 ml) y bromo (20 μl) y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se volvió a añadir luego bromo (10 μl) y se volvió a agitar el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,15 g) como un sólido marrón claro.

40

**Ejemplo de referencia 4-4**

2-[2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)pirazina



5

A una suspensión en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (86 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió el compuesto (0,15 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 4-3 y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34), para obtener el compuesto del título (0,10 g) como una espuma de color amarillo claro.

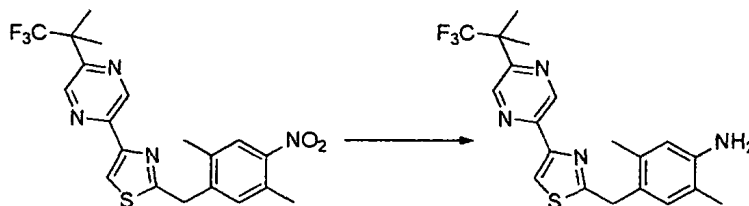
10

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,67 (6 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 4,42 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 8,75 (1 H, s), 9,28 (1 H, s).

15

**Ejemplo de referencia 4-5**

2,5-Dimetil-4-({4-[5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)pirazin-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)anilina



20

A una solución en metanol (1 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 4-4, se le añadió paladio al 10%-carbono (31 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 50/50), para obtener el compuesto del título (88 mg) como una espuma de color amarillo claro.

25

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,67 (6 H, s), 2,15 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 3,56 (2 H, s ancho), 4,26 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 8,74 (1 H, s), 9,31 (1 H, s).

30

**Ejemplo de referencia 5-1**

2-Bromo-3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo



35

A una solución en cloroformo (20 ml) de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (1,0 g), se le añadió bromo (0,12 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se volvió a añadir luego bromo (0,12 ml) y se volvió a agitar el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25), para obtener el compuesto del título (0,44 g) como un aceite amarillo claro.

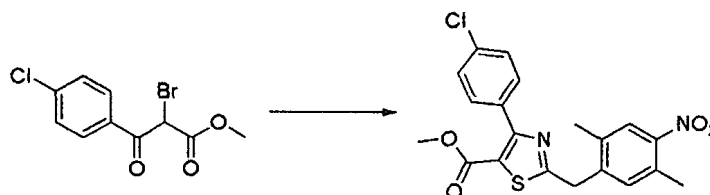
40

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 3,84 (3 H, s), 5,61 (1 H, s), 7,48 (2 H, d, J=8,6 Hz), 7,94 (2 H, d, J=8,6 Hz).

45

**Ejemplo de referencia 5-2**

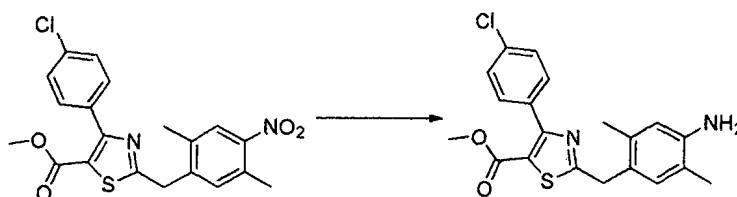
4-(4-Clorofenil)-2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



5  
 A una suspensión en 2-propanol (5,0 ml) del compuesto (0,34 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió el compuesto (0,44 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 5-1 y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 50/50), para obtener el compuesto del título (0,23 g) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,40 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 4,35 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,41 (2 H, d, J=8,6 Hz), 7,72 (2 H, d, J=8,6 Hz), 7,87 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 5-3**

2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



20  
 A una solución en etanol/agua 1:1 (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 5-2, se le añadieron cloruro de amonio (38 mg) y polvo de hierro (40 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (87 mg) como una espuma marrón. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,15 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 3,61 (2 H, s ancho), 3,74 (3 H, s), 4,19 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,40 (2 H, d, J=8,6 Hz), 7,73 (2 H, d, J=8,6 Hz).

**Ejemplo de referencia 6-1**

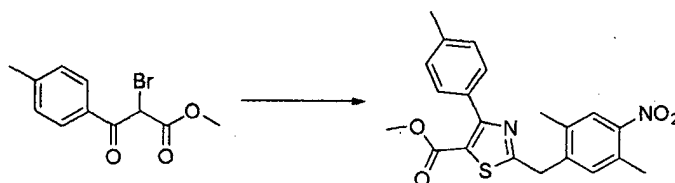
2-Bromo-3-(4-metilfenil)-3-oxopropanoato de metilo



35  
 A una solución en cloroformo (20 ml) de 3-(4-metilfenil)-3-oxopropanoato de metilo (1,0 g), se le añadió bromo (0,12 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se volvió a añadir luego bromo (0,12 ml) y se volvió a agitar el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (1,3 g) como un aceite marrón. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,44 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 5,66 (1 H, s), 7,30 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,89 (2 H, d, J=8,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 6-2**

2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



5

A una suspensión en 2-propanol (20 ml) del compuesto (1,1 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió el compuesto (1,3 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-1 y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 50/50), para obtener el compuesto del título (0,45 g) como un aceite amarillo.

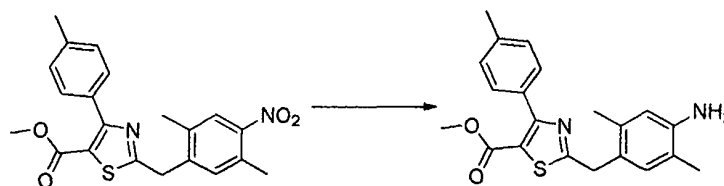
10

15

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,36 - 2,44 (6 H, m), 2,58 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 4,35 (2 H, s), 7,23 - 7,28 (3 H, m), 7,65 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 6-3**

2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



20

A una solución en etanol/agua 1:1 (2,0 ml) del compuesto (0,45 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-2, se le añadieron cloruro de amonio (0,18 mg) y polvo de hierro (0,19 g) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,28 g) como una espuma marrón.

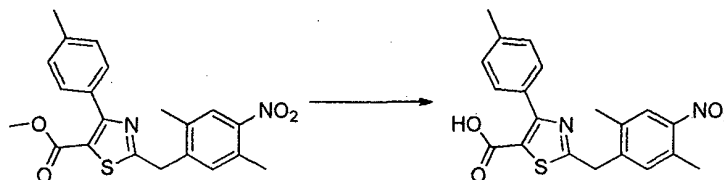
25

30

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,15 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 3,59 (2 H, s ancho), 3,73 (3 H, s), 4,19 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,23 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,64 - 7,67 (2 H, m).

**Ejemplo de referencia 6-4**

Ácido 2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico



35

A una solución en metanol (20 ml) del compuesto (0,80 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-2, se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (6,1 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con cloroformo/metanol (= 100/1), para obtener el compuesto del título (0,32 g) como un sólido amarillo claro.

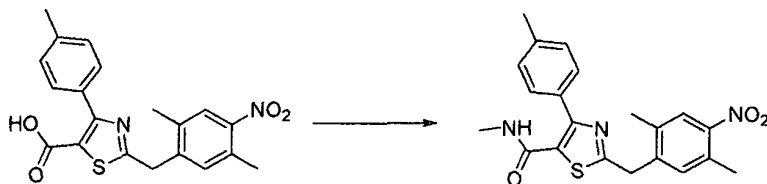
40

45

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2,35 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 2,49 (3 H, s), 4,45 (2 H, s), 7,22 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,48 (1 H, s), 7,60 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,89 (1 H, s), 13,24 (1 H, s ancho).

**Ejemplo de referencia 6-5**

2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-N-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida

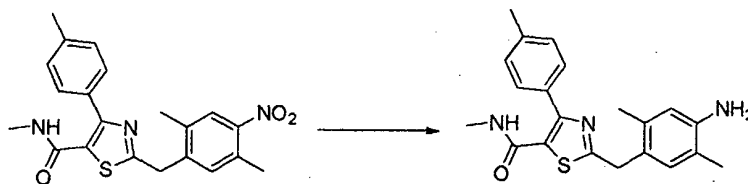


A una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto (0,15 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-4, se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (40 mg), WSC·HCl (0,11 g), HOBt·H<sub>2</sub>O (90 mg) y trietilamina (0,16 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 34/66), para obtener el compuesto del título (0,12 g) como un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,40 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 2,78 (3 H, d, J=5,0 Hz), 4,32 (2 H, s), 5,69 - 5,75 (1 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,29 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,50 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,85 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 6-6**

2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-N-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida

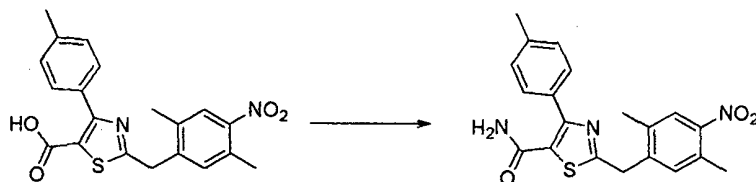


A una solución en etanol/agua 1:1 (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-5, se le añadieron cloruro de amonio (41 mg) y polvo de hierro (42 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (92 mg) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,14 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 2,76 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,55 (2 H, s ancho), 4,16 (2 H, s), 5,65 - 5,69 (1 H, m), 6,53 (1 H, s), 6,95 (1 H, s), 7,27 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,52 (2 H, d, J=7,8 Hz).

**Ejemplo de referencia 6-7**

2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



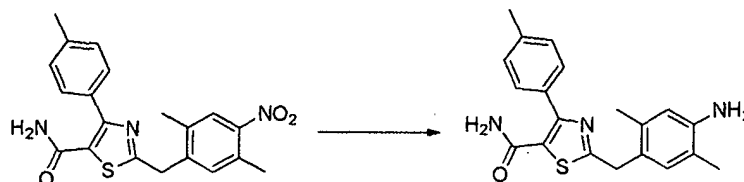
A una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto (0,20 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-4, se le añadieron cloruro de amonio (42 mg), WSC·HCl (0,15 g), HOBt·H<sub>2</sub>O (0,12 g) y trietilamina (0,22 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 25/75), para obtener el compuesto del título (0,18 g) como un sólido verde.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,40 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 4,32 (2 H, s), 5,45 - 5,76 (2 H,

m), 7,25 (1 H, s), 7,30 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,51 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,86 (1 H, s).

#### Ejemplo de referencia 6-8

5 2-(4-Amino-2,5-dimetilbencil)-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



10 A una solución en etanol/agua 1:1 (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-7, se le añadieron cloruro de amonio (42 mg) y polvo de hierro (44 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (73 mg) como un sólido amarillo.

15  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,14 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 3,56 (2 H, s ancho), 4,16 (2 H, s), 5,29 - 5,72 (2 H, m), 6,54 (1 H, s), 6,95 (1 H, s), 7,29 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,53 (2 H, d, J=7,8 Hz).

#### Ejemplo de referencia 7-1

20 N-(2-Hidroxietil)-N-metilformamida



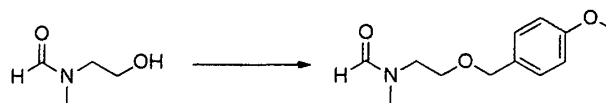
25 A una solución en etanol (4,0 ml) de 2-(metilamino)etanol (2,0 g), se le añadió formiato de etilo (4,0 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 1,5 horas. Después de dejar reposar para que se enfriase hasta la temperatura ambiente y de agitar durante 10 minutos, se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (2,6 g) como un líquido amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,83 - 3,11 (3 H, m), 3,30 - 3,59 (2 H, m), 3,64 - 3,89 (2 H, m), 7,97 - 8,16 (1 H, m).

30

#### Ejemplo de referencia 7-2

N-{2-[(4-Metoxibencil)oxi]etil}-N-metilformamida



35

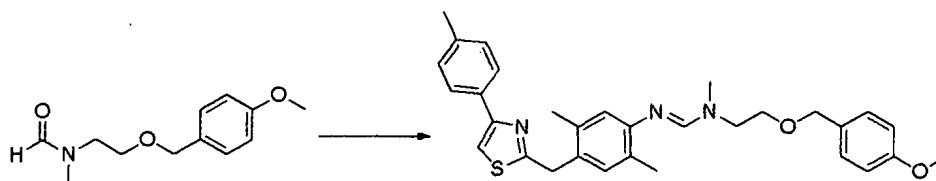
40 A una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) del compuesto (0,53 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 7-1, bajo refrigeración con hielo, se le añadió hidruro de sodio al 60% (0,23 g) y se agitó el resultado durante 10 minutos. Se añadió entonces 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,84 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 15 minutos. A continuación, se sometió la capa acuosa a extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y se eliminó luego el desecante por filtración. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  98/2), para obtener el compuesto del título (0,38 g) como un aceite incoloro.

45

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,82 - 3,07 (3 H, m), 3,34 - 3,44 (1 H, m), 3,47 - 3,63 (3 H, m), 3,81 (3 H, s), 4,45 (2 H, s), 6,82 - 6,93 (2 H, m), 7,17 - 7,28 (3 H, m), 8,05 (1 H, d, J=2,6 Hz).

**Ejemplo de referencia 7-3**

N'-(2,5-Dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-{2-[(4-metoxibencil)oxi]etil}-N-metilimidoforamida



5

A una solución en cloroformo (4,0 ml) del compuesto (0,12 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 7-2, se le añadió cloruro de oxalilo (45  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió luego una solución en cloroformo (4,0 ml) del compuesto (0,11 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 2-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 15 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 85/15  $\rightarrow$  70/30), para obtener el compuesto del título (0,11 g) como un aceite amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,01 (3 H, s), 2,22 (6 H, s ancho), 2,38 (3 H, s), 3,05 (2 H, s ancho), 3,52 - 3,67 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 4,28 (2 H, s), 4,48 (2 H, s), 6,57 (1 H, s), 6,85 - 6,89 (3 H, m), 7,04 (1 H, s), 7,20 - 7,27 (5 H, m), 7,78 (2 H, d, J=8,3 Hz).

**Ejemplo de referencia 8**

N-formil-N-metilglicinato de terc-butilo



25

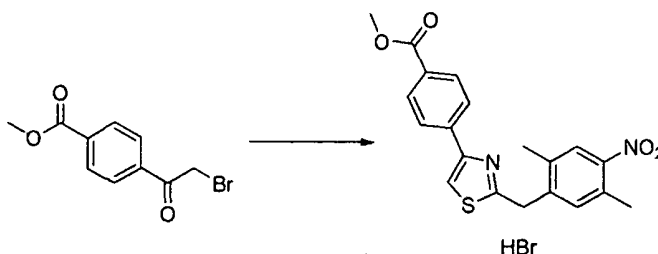
A una suspensión en etanol (10 ml) de clorhidrato de N-metilglicinato de terc-butilo (3,0 g), bajo refrigeración con hielo, se le añadió trietilamina (2,3 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió entonces formiato de etilo (2,7 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente y de agitar durante 4 horas, se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido mediante adición de agua y una solución 10:1 de cloroformo/metanol. Se separó la capa orgánica y se sometió la capa acuosa a extracción con una solución 10:1 de cloroformo/metanol. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (1,9 g) como un aceite marrón claro.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,47 (9 H, s), 3,25 (3 H, s), 3,99 (2 H, s), 8,10 (1 H, s).

35

**Ejemplo de referencia 9-1**

Bromhidrato de 4-[2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]benzoato de metilo



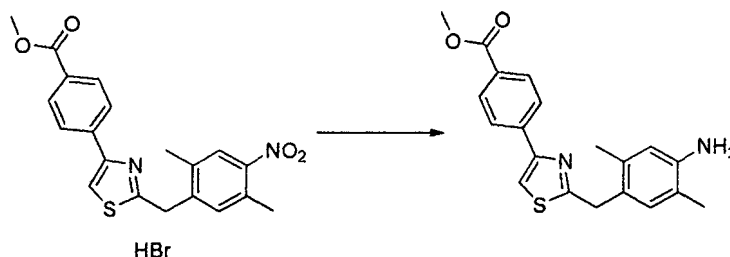
40

A una suspensión en 2-propanol (3,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió 4-(2-bromoacetyl)benzoato de metilo (0,11 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 2,5 horas, y se dejó luego durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el sólido depositado y se lavó con 2-propanol, para obtener el compuesto del título (0,12 g) como un sólido ligeramente gris.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,42 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 4,42 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,09 (2 H, d, J=8,3 Hz).

**Ejemplo de referencia 9-2**

4-[2-(4-Amino-2,5-dimetilbencil)-1,3-tiazol-4-il]benzoato de metilo



5

A una solución en etanol (4,4 ml) del compuesto (0,11 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 9-1, se le añadió paladio al 10%-carbono (33 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30), para obtener el compuesto del título (40 mg) como un sólido amarillo claro.

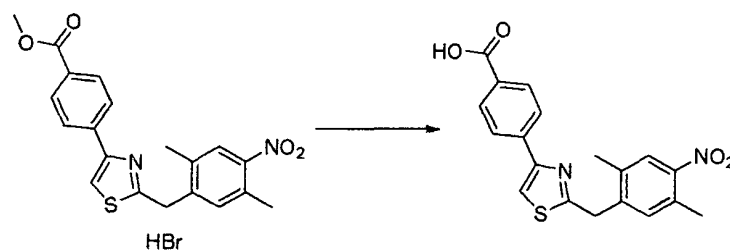
10

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ ppm 2,15 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 3,56 (2 H, s ancho), 3,93 (3 H, s), 4,25 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 7,43 (1 H, d,  $J=1,2$  Hz), 7,97 (2 H, d,  $J=7,0$  Hz), 8,06 - 8,11 (2 H, m).

15

**Ejemplo de referencia 9-3**

Ácido 4-[2-(2,5-dimetil-4-nitrobencil)-1,3-tiazol-4-il]benzoico



20

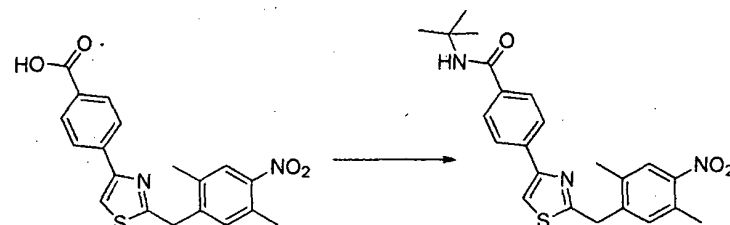
A una solución en agua/tetrahidrofurano 1:1 (6,0 ml) del compuesto (0,28 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 9-1, se le añadió hidróxido de litio monohidrato (46 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 25 horas. Se añadió una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción y se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (0,22 g) como un sólido amarillo claro.

25

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 2,39 (6 H, s), 4,50 (2 H, s), 7,47 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,98 - 8,01 (2 H, m), 8,03 - 8,06 (2 H, m), 8,18 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 9-4**

N-Terc-butil-4-[2-(2,5-dimetil-4-nitrobencil)-1,3-tiazol-4-il]benzamida



35

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (0,22 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 9-3, se le añadieron terc-butilamina (90  $\mu$ l), WSC-HCl (0,17 g), HOBT- $\text{H}_2\text{O}$  (0,14 g) y trietilamina (0,24 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió entonces otra vez terc-butilamina (90  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el

40

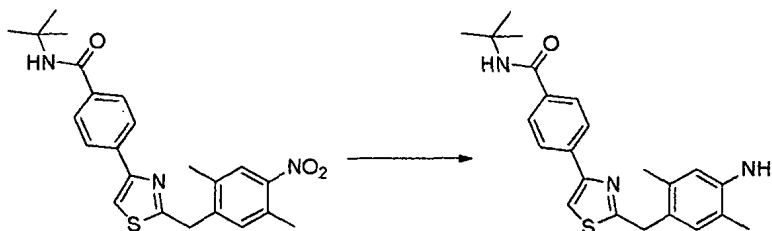


solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30), para obtener el compuesto del título (0,16 g) como un aceite amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,48 - 1,50 (9 H, m), 2,39 - 2,51 (3 H, m), 2,55 - 2,66 (3 H, m), 4,40 (2 H, s), 5,92 - 5,99 (1 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,46 (1 H, s), 7,76 - 7,81 (2 H, m), 7,89 - 7,94 (2 H, m), 8,01 (1 H, s).

#### Ejemplo de referencia 9-5

4-[2-(4-Amino-2,5-dimetilbencil)-1,3-tiazol-4-il]-N-terc-butilbenzamida



A una solución en etanol (6,4 ml) del compuesto (0,16 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 9-4, se le añadió paladio al 10%-carbono (48 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH, hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 70/30 → 50/50), para obtener el compuesto del título (0,11 g) como una espuma amarilla.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,49 (9 H, s), 2,15 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 4,25 (2 H, s), 5,91 - 5,99 (1 H, m), 6,55 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,76 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,94 (2 H, d, J=8,7 Hz).

#### Ejemplo de referencia 10-1

(4-Metilfenil)-1,3,4-oxatiazol-2-ona

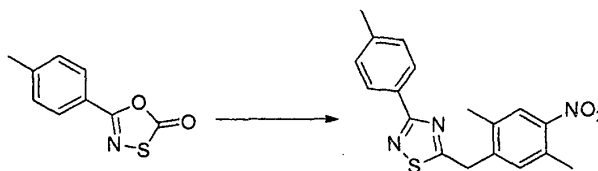


A una suspensión en tolueno (60 ml) de 4-metilbenzamida (20 g), se le añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (15 ml) y se agitó el resultado a 120°C durante 3 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con hexano, para obtener el compuesto del título (24 g) como un sólido incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 2,40 (3 H, s), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,82 (2 H, d, J=8,3 Hz).

#### Ejemplo de referencia 10-2

5-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-3-(4-metilfenil)-1,2,4-tiadiazol

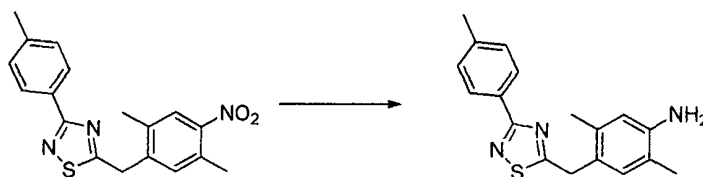


A una suspensión en decahidronaftaleno (7,0 ml) del compuesto (0,73 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 10-1, se le añadió el compuesto (0,58 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-1 y se agitó el resultado durante la noche a 160°C. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía en columna (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 70/30), para obtener el compuesto del título (32 mg) como un sólido marrón claro.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,39 - 2,44 (6 H, m), 2,58 (3 H, s), 4,47 (2 H, s), 7,26 - 7,29 (3 H, m), 7,88 (1 H, s), 8,16 (2 H, d, J=8,3 Hz).

**Ejemplo de referencia 10-3**

2,5-Dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)-1,2,4-tiazol-5-il]metil]anilina



5

A una solución en metanol (10 ml) del compuesto (46 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 10-2, se le añadió paladio al 10%-carbono (46 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 21 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 60/40), para obtener el compuesto del título (32 mg) como un sólido amarillo.

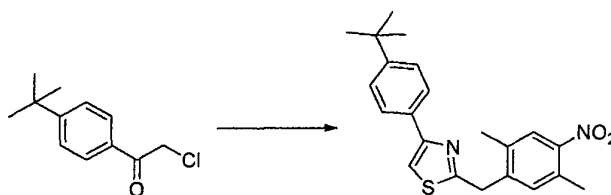
10

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,15 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 3,60 (2 H, s ancho), 4,29 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,98 (1 H, s), 7,25 - 7,29 (2 H, m), 8,16 (2 H, d, J=8,3 Hz).

15

**Ejemplo de referencia 11-1**

4-(4-Terc-butilfenil)-2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol



20

A una suspensión del compuesto (5,0 ml) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió 1-(4-terc-butilfenil)-2-cloroetanona (0,22 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 3,5 horas, y se dejó luego durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el sólido depositado y se lavó con 2-propanol, para obtener el compuesto del título (0,29 g) como un sólido incoloro.

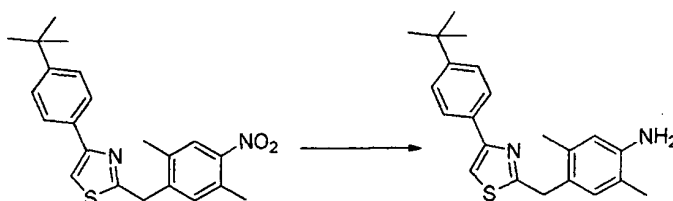
25

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,35 (9 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 4,39 (2 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,44 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,80 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,85 (1 H, s).

30

**Ejemplo de referencia 11-2**

4-[[4-(4-Terc-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilanilina



35

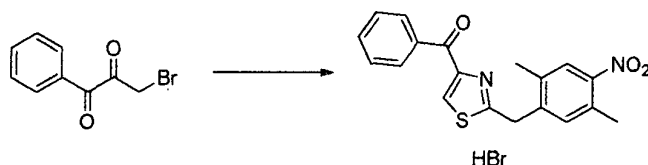
A una solución en etanol (11 ml) del compuesto (0,27 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 11-1, se le añadió paladio al 10%-carbono (80 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30), para obtener el compuesto del título (0,13 g) como un sólido amarillo.

40

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,34 (9 H, s), 2,14 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 4,24 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,40 - 7,45 (2 H, m), 7,78 - 7,84 (2 H, m).

**Ejemplo de referencia 12-1**

Bromhidrato de [2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il](fenil)metanona



5

A una suspensión en 2-propanol (10 ml) del compuesto (0,38 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió 3-bromo-1-fenilpropano-1,2-diona (0,38 g) y se agitó el resultado a 70°C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió luego éter dietílico al residuo obtenido y se filtró la suspensión. Se lavó el sólido con éter dietílico, para obtener bromhidrato de [2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il](fenil)metanona (0,26 g) como un sólido marrón claro. Se filtró el depósito formado en el curso de la concentración del filtrado obtenido a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,18 g).

10

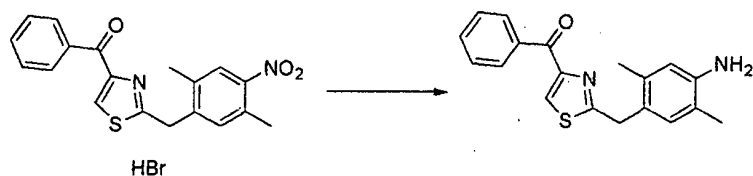
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2,37 (3 H, s), 2,49 (3 H, s), 4,53 (2 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,54 (2 H, t, J=7,8 Hz), 7,64 - 7,69 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 8,05 (2 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 8,46 (1 H, s).

15

**Ejemplo de referencia 12-2**

[2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-1,3-tiazol-4-il](fenil)metanona

20



A una solución en etanol (15 ml) del compuesto (0,24 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 12-1, se le añadió paladio al 10%-carbono (73 mg) y se agitó el resultado a 50°C durante 38 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 75/25), para obtener el compuesto del título (87 mg) como un aceite marrón.

25

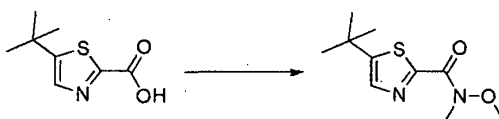
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,15 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 4,27 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 7,46 - 7,52 (2 H, m), 7,56 - 7,62 (1 H, m), 8,01 (1 H, s), 8,15 (2 H, d, J=7,0 Hz).

30

**Ejemplo de referencia 13-1**

5-Terc-butil-N-metoxi-N-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida

35



A una solución en N,N-dimetilformamida (25 ml) de ácido 5-terc-butil-1,3-tiazol-2-carboxílico (2,5 g), se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,0 g), WSC·HCl (3,9 g), HOBt·H<sub>2</sub>O (3,1 g) y trietilamina (7,1 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 50/50), para obtener el compuesto del título (3,1 g) como un aceite incoloro.

40

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,47 (9 H, s), 3,36 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 8,41 (1 H, s).

45

**Ejemplo de referencia 13-2**

1-(5-Terc-butil-1,3-tiazol-2-il)etanona

5



10

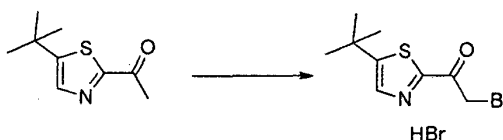
A una solución en tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto (3,1 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 13-1, bajo refrigeración con hielo, se le añadió una solución de 3 mol/l de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (6,8 ml) y se agitó el resultado durante 2 horas bajo refrigeración con hielo. Se añadió la solución de reacción a agua helada y se ajustó el resultado a un pH de alrededor de 2,0 mediante adición de una solución acuosa de 6 mol/l de ácido clorhídrico bajo refrigeración con hielo, y se agitó durante 30 minutos. Tras extracción con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34), para obtener el compuesto del título (1,9 g) como un sólido incoloro.

15

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,46 (9 H, s), 2,56 (3 H, s), 8,19 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 13-3**

20 Bromhidrato de 2-bromo-1-(5-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)etanona



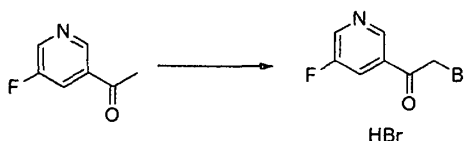
25

A una solución en etanol (5,0 ml) del compuesto (0,50 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 13-2, se le añadieron ácido acético (5,5 ml), una solución al 20 al 30% de ácido bromhídrico/etanol (0,75 ml) y bromo (0,11 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se volvió a añadir entonces bromo (80  $\mu$ l) y se volvió a agitar el resultado a 70°C durante 1 hora en condiciones de sellado. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,94 g) como un sólido marrón claro.

30

**Ejemplo de referencia 14-1**

Bromhidrato de 2-bromo-1-(5-fluoropiridin-3-il)etanona



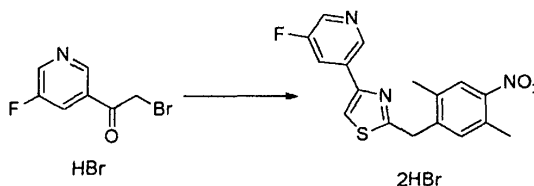
35

A una solución en etanol (5,0 ml) de 1-(5-fluoropiridin-3-il)etanona (0,50 g), se le añadió ácido acético (6,0 ml), se le añadieron luego una solución al 20 a 30% de ácido bromhídrico/etanol (1,0 ml) y bromo (0,30 ml) bajo refrigeración con hielo y se agitó el resultado a 70°C durante 45 minutos. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (1,30 g) como un sólido débilmente naranja.

40

**Ejemplo de referencia 14-2**

Dibromhidrato de 3-[2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]-5-fluoropiridina



45

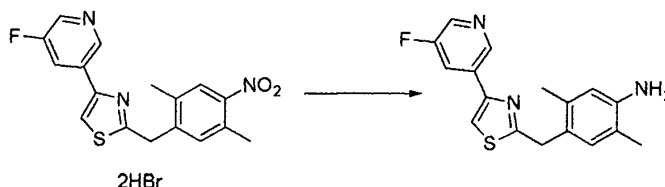
A una suspensión en 2-propanol (6,0 ml) del compuesto (0,20 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de

referencia 1-2, se le añadió el compuesto (0,27 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 14-1 y se agitó el resultado a 80°C durante 2,5 horas, y se dejó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido depositado y se lavó con 2-propanol, para obtener el compuesto del título (0,17 g) como un sólido beis.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,40 (3 H, s), 2,59 (3 H, s), 4,41 (2 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,87 - 7,90 (2 H, m), 8,56 (1 H, s), 8,58 - 8,63 (1 H, m), 9,23 (1 H, d, J=1,2 Hz).

### Ejemplo de referencia 14-3

4-[[4-(5-Fluoropiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilanilina

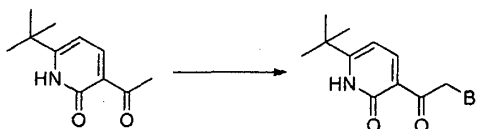


A una solución en etanol (6,7 ml) del compuesto (0,17 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 14-2, se le añadió paladio al 10%-carbono (50 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite. De nuevo, se añadió paladio al 10%-carbono (50 mg) al filtrado y se agitó el resultado a 40°C durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 60/40), para obtener el compuesto del título (82 mg) como un sólido amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,15 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 3,57 (2 H, s ancho), 4,24 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 7,91 - 7,98 (1 H, m), 8,41 (1 H, d, J=2,9 Hz), 8,91 (1 H, t, J=1,4 Hz).

### Ejemplo de referencia 15

3-(Bromoacetil)-6-terc-butilpiridin-2(1H)-ona



A una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 3-(acetil)-6-terc-butilpiridin-2(1H)-ona (0,50 g), se le añadió ácido 5,5-dibromobarbitúrico (0,41 g) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el depósito formado en el curso de la concentración de la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,28 g) como un sólido marrón claro.

### Ejemplo de referencia 16

2-Bromo-1-(5-metoxipirazin-2-il)etanona



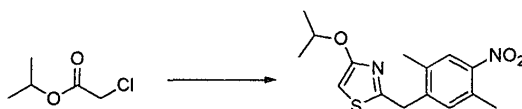
A una solución en cloroformo (7,0 ml) de 1-(5-metoxipirazin-2-il)etanona (0,35 g), se le añadió tribromuro de tetrabutilamonio (1,2 g) y se calentó el resultado a reflujo durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con cloroformo y se añadió una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio a la dilución, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 80/20), para obtener el compuesto del título (26 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 4,07 (3 H, s), 4,69 (2 H, s), 8,21 (1 H, d, J=0,8 Hz), 8,88 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 17-1**

2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-4-(propan-2-iloxi)-1,3-tiazol

5

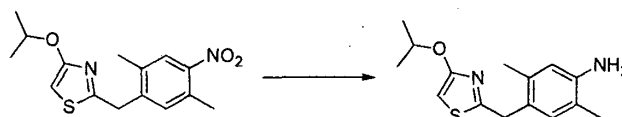


A una suspensión en 2-propanol (5,0 ml) del compuesto (0,21 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió cloroacetato de isopropilo (0,58 ml) y se agitó el resultado a 80°C durante 4 horas, seguido de reposo para que se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el sólido depositado por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 50/50), para obtener el compuesto del título (94 mg) como un aceite amarillo.

**Ejemplo de referencia 17-2**

15

2,5-Dimetil-4-{[4-(propan-2-iloxi)-1,3-tiazol-2-il]metil}anilina

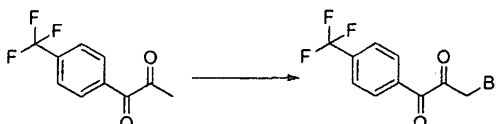


A una solución en etanol (3,0 ml) del compuesto (85 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 17-1, se le añadió hidróxido de paladio al 20% (26 mg) y se agitó el resultado a 50°C durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble y se lavó el filtrado con etanol y cloroformo y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 75/25), para obtener el compuesto del título (49 mg) como un aceite marrón.

**Ejemplo de referencia 18**

30

3-Bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propano-1,2-diona



A una solución en cloroformo (6,0 ml) de 1-[4-(trifluorometil)fenil]propano-1,2-diona (0,65 g), se le añadió bromo (0,62 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 6 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (1,1 g) como un aceite amarillo.

**Ejemplo de referencia 19**

40

2-Bromo-1-(5-metilpirazin-2-il)etanona



A una solución en cloroformo (28 ml) de 1-(5-metilpirazin-2-il)etanona (1,9 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (2,7 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,0 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió luego N-bromosuccinimida (3,0 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 15 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 60/40) y se volvió a purificar

50

después con hexano/acetato de etilo-elución en gradiente (= 90/10 → 80/20), para obtener el compuesto del título (2,1 g) como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,62 - 2,73 (3 H, m), 4,73 (2 H, s), 8,52 (1 H, s), 9,17 (1H, d, J=1,7Hz).

### 5 Ejemplo de referencia 20-1

2,5-Dimetil-5-nitropiridina-1-óxido



A una solución en cloroformo (10 ml) de 2,5-dimetil-5-nitropiridina (1,2 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron peróxido de carbamida (1,9 g) y anhídrido trifluoroacético (2,3 ml) gota a gota y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo, y se agitó después a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica obtenida con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y se secó luego sobre sulfato de sodio, y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 0/100), para obtener el compuesto del título (1,0 g) como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,38 (3 H, d, J=0,9 Hz), 2,68 (3 H, s), 7,54 (1 H, s), 8,32 (1H, s).

### Ejemplo de referencia 20-2

2-Cloro-3,6-dimetil-5-nitropiridina

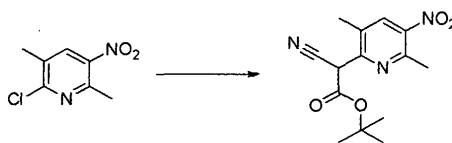


Al compuesto (0,98 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 20-1, se le añadió cloruro de fosforilo (6,0 ml) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se añadió después a agua helada, seguido de extracción con cloroformo dos veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada y se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25), para obtener el compuesto del título (0,56 g) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,45 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 8,18 (1 H, s).

### Ejemplo de referencia 20-3

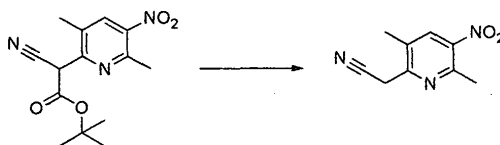
Ciano(3,6-dimetil-5-nitropiridin-2-il)acetato de terc-butilo



A una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) del compuesto (0,45 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 20-2, se le añadieron cianoacetato de terc-butilo (0,51 g) y carbonato de potasio (0,83 g) y se calentó el resultado a reflujo durante 16 horas. Se volvió a añadir después cianoacetato de terc-butilo (0,51 g) y se calentó el resultado a reflujo durante 16 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se destiló el solvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,40 g) como un sólido naranja.

**Ejemplo de referencia 20-4**

(3,6-Dimetil-5-nitropiridin-2-il)acetonitrilo



5

A una solución en tolueno (5,0 ml) del compuesto (0,40 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 20-3, se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (42 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 1 día. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25), para obtener el compuesto del título (0,16 g) como un sólido naranja.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,46 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 3,93 (2 H, s), 8,13 (1 H, s).

10

15

**Ejemplo de referencia 20-5**

Clorhidrato de 2-(3,6-dimetil-5-nitropiridin-2-il)etanotioamida



20

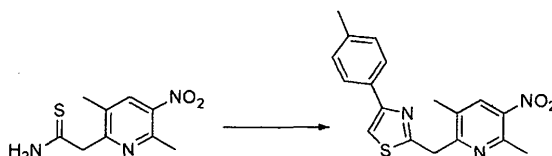
Al compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 20-4, se le añadieron una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2,0 ml) y ácido dietilfosforoditioico (0,13 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se recogió el sólido depositado por filtración y se lavó con hexano/acetato de etilo (= 3/1), para obtener el compuesto del título (0,10 g) como un sólido amarillo.

25

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 2,40 (3 H, s), 2,68 (3 H, s), 4,10 (2 H, s), 8,23 (1 H, s), 9,39 - 9,70 (2 H, m).

**Ejemplo de referencia 20-6**

30 2,5-Dimetil-6-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-3-nitropiridina



35

A una suspensión en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 20-5, se le añadió 2-bromo-4'-metilacetofenona (91 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34), para obtener el compuesto del título (83 mg) como un sólido rojo.

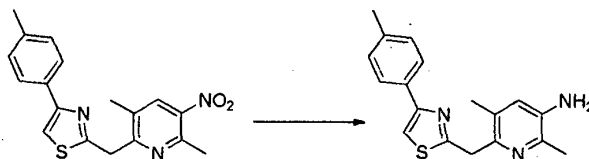
40

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 2,32 (3 H, s), 2,47 (3 H, s), 2,71 (3 H, s), 4,65 (2 H, s), 7,23 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,80 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,92 (1 H, s), 8,30 - 8,36 (1 H, m).



**Ejemplo de referencia 20-7**

2,5-Dimetil-6-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]piridin-3-amina



5

A una solución en etanol/agua 1:1 (1,0 ml) del compuesto (80 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 20-6, se le añadieron cloruro de amonio (38 mg) y polvo de hierro (39 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 50/50), para obtener el compuesto del título (27 mg) como un sólido rojo.

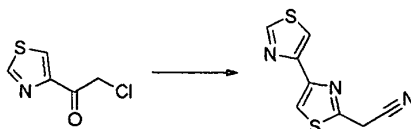
10

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,26 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 3,52 (2 H, s ancho), 4,47 (2 H, s), 6,76 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,25 (1 H, s), 7,77 (2 H, d, J=8,0 Hz).

15

**Ejemplo de referencia 21-1**

20 4,4'-Bi-1,3-tiazol-2-ilacetronitrilo



Se agitó una suspensión en N,N-dimetilformamida (49 ml) de 2-cloro-1-(1,3-tiazol-4-il)etanona (4,9 g), 2-cianoetanoioamida (3,3 g) y carbonato de potasio (4,6 g) a 60°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1). Se añadió éter isopropílico al residuo y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (2,8 g) como un sólido débilmente naranja.

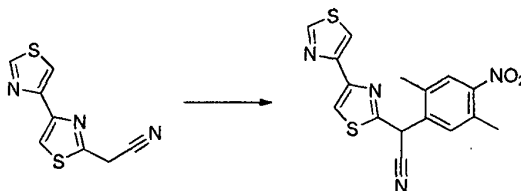
25

30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 4,18 (2 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J=1,9 Hz), 8,85 (1 H, d, J=2,2 Hz).

**Ejemplo de referencia 21-2**

35 4,4'-Bi-1,3-tiazol-2-il(2,5-dimetil-4-nitrofenil)acetronitrilo



A una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto (50 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 21-1, a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 1-cloro-2,5-dimetil-4-nitrobenceno (49 mg), se le añadió luego terc-butóxido de potasio (30 mg) a 69°C y se agitó el resultado a una temperatura de 60 a 70°C durante 50 minutos. Se añadieron 1-cloro-2,5-dimetil-4-nitrobenceno (22 mg) y terc-butóxido de potasio (14 mg) a la mezcla de reacción y se agitó el resultado a la misma temperatura que antes durante 40 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura del hielo y se le añadieron ácido acético (22 µl), agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1). Se añadieron éter etílico y éter isopropílico y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título

40

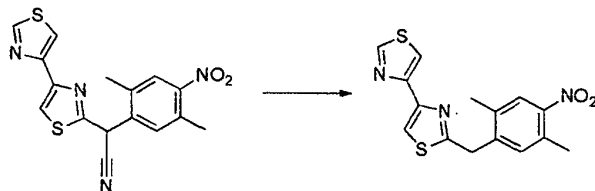
45

(29 mg) como un sólido amarillo amarronado.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,45 (3 H, s), 2,63 (3 H, s), 5,73 (1 H, s), 7,60 (1H, s), 7,83 - 7,91 (3 H, m), 8,84 (1 H, d, J=2,0 Hz).

### 5 Ejemplo de referencia 21-3

2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-4,4'-bi-1,3-tiazol

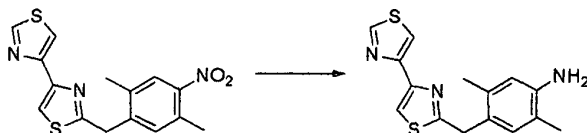


10 A una solución en dioxano (4,3 ml) del compuesto (0,43 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 21-2 a temperatura ambiente, se le añadieron 12 mol/l de ácido clorhídrico (4,3 ml) y se agitó el resultado durante 4 horas y 40 minutos calentando a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añadieron agua y acetato de etilo. Se ajustó el resultado a pH 10 con una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 10/1). Se añadió éter isopropílico y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (0,30 g) como un sólido ligeramente rojo.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,45 (3 H, s), 2,63 (3 H, s), 5,73 (1 H, s), 7,60 (1H, s), 7,83 - 7,91 (3 H, m), 8,84 (1 H, d, J=2,0 Hz).

### Ejemplo de referencia 21-4

25 4-(4,4'-Bi-1,3-tiazol-2-ilmetil)-2,5-dimetilanilina

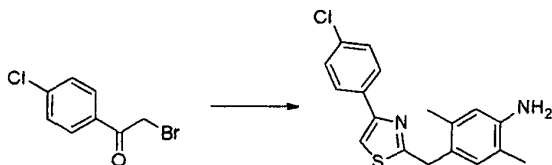


30 A una suspensión en etanol (3,0 ml)-acetato de etilo (3,0 ml) del compuesto (0,30 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 21-3, a temperatura ambiente, se le añadió paladio al 10%-carbono (60 mg) y se agitó el resultado a 50°C durante 40 minutos en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble y se destiló el solvente a presión reducida. Se añadieron metanol (3,0 ml), ácido acético (1,0 ml) y paladio al 10%-carbono (60 mg) al residuo obtenido y se agitó el resultado a una temperatura de 40 a 50°C durante 1 hora y 45 minutos en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron metanol (3,0 ml), ácido acético (1,0 ml) y paladio al 10%-carbono (60 mg) a la mezcla de reacción y se agitó el resultado a una temperatura de 40 a 50°C durante 10 minutos en una atmósfera de hidrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añadió cloroformo. Se filtró el material insoluble y se destiló el solvente a presión reducida. Se añadieron éter etílico y éter isopropílico al residuo y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (0,24 g) como un sólido marrón claro.

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,15 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 3,3 - 4,0 (2 H, ancho), 4,24 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J=2,2 Hz), 8,83 (1 H, d, J=2,0 Hz).

### Ejemplo de referencia 22

45 4-((4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il)metil)-2,5-dimetilanilina



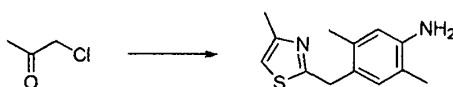
A una solución en alcohol isopropílico (2,0 ml) del compuesto (0,20 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de

referencia 1-2 a temperatura ambiente, se le añadió 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,25 g) y se agitó el resultado a una temperatura de 80 a 90°C durante 1 hora y 20 minutos. Se añadieron 12 mol/l de ácido clorhídrico (1,0 ml) y cloruro de estaño(II) (0,50 g) y se agitó el resultado a la misma temperatura que antes durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadieron agua (10 ml), acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio (4 ml). Se filtró el material insoluble. Se separó la capa orgánica y se sometió la capa acuosa a extracción con acetato de etilo. Se combinaron la capa orgánica y el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 80/20 → 67:33), para obtener el compuesto del título (0,11 g) como un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,15 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 3,52 - 3,68 (2 H, ancho), 4,23 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,35 - 7,41 (2 H, m), 7,80 - 7,86 (2 H, m).

### Ejemplo de referencia 23

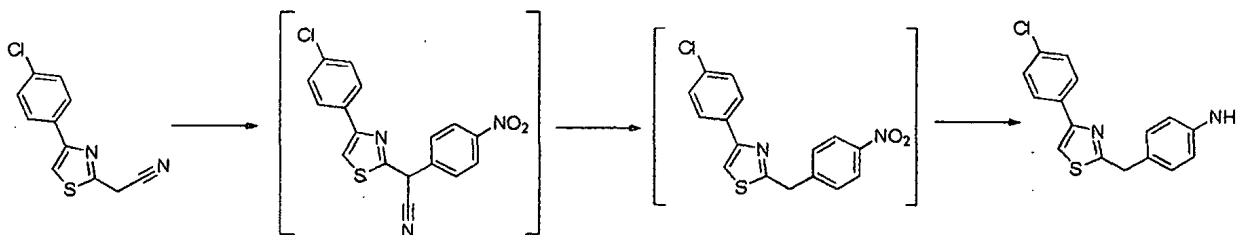
2,5-Dimetil-4-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil)anilina



Se obtuvo el compuesto del título por la misma técnica que en el Ejemplo de referencia 22 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2 y cloroacetona. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,13 (3 H, s), 2,18 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 3,48 - 3,60 (2 H, ancho), 4,15 (2 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,66 - 6,70 (1 H, m), 6,93 (1 H, s).

### Ejemplo de referencia 24

4-((4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il)metil)anilina

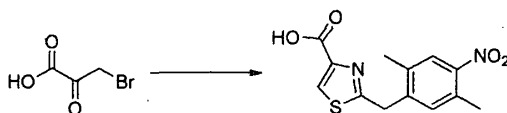


Se obtuvo el compuesto del título por la misma técnica que en los Ejemplos de referencia 21-2 a 21-4 a partir de 4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il)acetonitrilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 3,61 - 3,70 (2 H, ancho), 4,26 (2 H, s), 6,65 - 6,71 (2 H, m), 7,12 - 7,17 (2 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,35 - 7,41 (2 H, m), 7,80 - 7,85 (2 H, m).

### Ejemplo de referencia 25-1

Ácido 2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

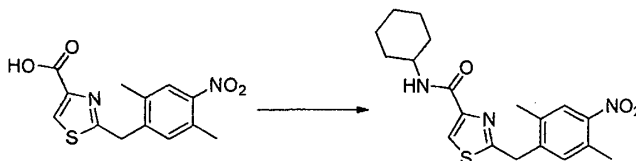


A una suspensión en 2-propanol (9,0 ml) del compuesto (0,20 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió ácido 3-bromopirúvico (0,15 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se purificó entonces la capa acuosa usando un adsorbente sintético (HP-20). Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 99/1 → 40/60), para obtener el compuesto del título (0,23 g) como un sólido amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2,32 (3 H, s), 2,47 (3 H, s), 4,37 (2 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,56 (1 H, s), 7,86 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 25-2**

N-Ciclohexil-2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



5

A una solución en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 25-1, se le añadieron ciclohexilamina (40  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml) y se agitó el resultado durante 5 minutos. Se añadió entonces HATU (0,16 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  70/30), para obtener el compuesto del título (0,13 g) como un sólido amarillo claro.

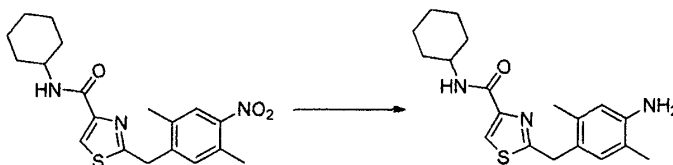
10

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,05 - 1,48 (5 H, m), 1,62 - 2,05 (5 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 3,90 - 4,00 (1 H, m), 4,32 (2 H, s), 7,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,18 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,98 (1 H, s).

15

**Ejemplo de referencia 25-3**

20 2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-N-ciclohexil-1,3-tiazol-4-carboxamida



A una solución en etanol (5,0 ml) del compuesto (0,12 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 25-2, se le añadió hidróxido de paladio al 20% (36 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se lavó el filtrado con cloroformo y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10  $\rightarrow$  80/20), para obtener el compuesto del título (0,11 g) como una espuma de color amarillo claro.

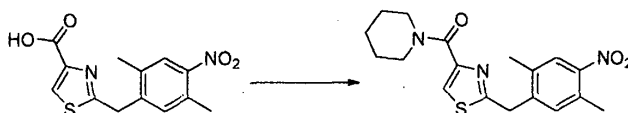
25

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,06 - 1,48 (5 H, m), 1,62 - 2,05 (5 H, m), 2,14 (3 H, s), 2,18 (3 H, s), 3,90 - 3,98 (1 H, m), 4,15 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,90 (1 H, s), 7,22 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,90 (1 H, s).

30

**Ejemplo de referencia 26-1**

35 [2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il](piperidin-1-il)metanona



A una solución en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) del compuesto (0,12 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 25-1, se le añadieron piperidina (50  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (0,36 ml) y se agitó el resultado durante 5 minutos. Se añadió entonces HATU (0,19 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  80/20), para obtener el compuesto del título (0,12 g) como un aceite amarillo claro.

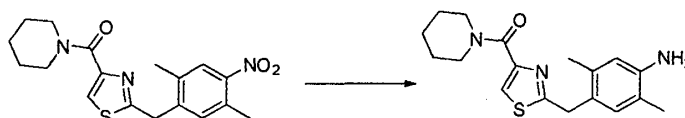
40

45

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,59 - 1,75 (6 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 3,56 - 3,76 (4 H, m), 4,34 (2 H, s), 7,21 (1 H, s), 7,70 (1 H, s), 7,85 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 26-2**

[2-(4-Amino-2,5-dimetilbencil)-1,3-tiazol-4-il](piperidin-1-il)metanona



5

A una solución en etanol (4,4 ml) del compuesto (0,11 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 26-1, se le añadió hidróxido de paladio al 20% (33 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se lavó el filtrado con cloroformo y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 80/20), para obtener el compuesto del título (95 mg) como un sólido amarillo claro.

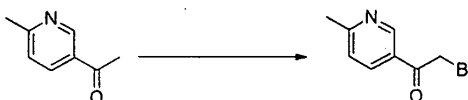
10

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,64 (6 H, m), 2,13 (3 H, s), 2,18 (3 H, s), 3,63 - 3,76 (4 H, m), 4,18 (2 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,92 (1 H, s), 7,61 (1 H, s).

15

**Ejemplo de referencia 27**

2-Bromo-1-(6-metilpiridin-3-il)etanona



20

A una solución en cloroformo (6,5 ml) de 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona (0,43 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,63 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,69 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,63 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 15 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30), para obtener el compuesto del título (0,24 g) como un sólido marrón claro.

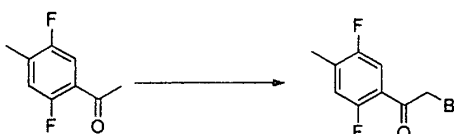
25

30

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,66 (3 H, s), 4,41 (2 H, s), 7,30 (1 H, d,  $J=7,8$  Hz), 8,17 (1 H, dd,  $J=7,8, 2,1$  Hz), 9,09 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz).

**Ejemplo de referencia 28**

35 2-Bromo-1-(2,5-difluoro-4-metilfenil)etanona



40

A una solución en cloroformo (3,5 ml) de 1-(2,5-difluoro-4-metilfenil)etanona (0,23 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,27 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,32 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,27 g) y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 15 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 99/1 → 95/5), para obtener el compuesto del título (0,31 g) como un sólido blanco.

45

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,34 (3 H, d,  $J=1,7$  Hz), 4,48 (2 H, d,  $J=2,5$  Hz), 7,02 (1 H, dd,  $J=10,9, 5,6$  Hz), 7,58 (1 H, dd,  $J=9,5, 5,6$  Hz).

**Ejemplo de referencia 29**

2-Bromo-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etanona

5



10

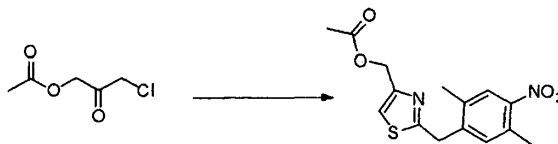
A una solución en cloroformo (7,5 ml) de 1-(2-fluoro-4-metilfenil)etanona (0,50 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,65 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,71 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,64 g) y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 99/1 → 95/5), para obtener el compuesto del título (0,72 g) como un sólido blanco.

15

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,42 (3 H, s), 4,50 (2 H, d,  $J=2,1$  Hz), 6,95 - 7,00 (1 H, m), 7,04 - 7,10 (1 H, m), 7,85 (1 H, t,  $J=7,8$  Hz).

**Ejemplo de referencia 30-1**

20 Acetato de [2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]metilo



25

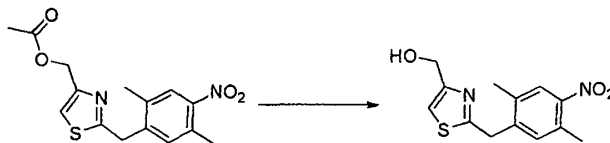
A una solución en 2-propanol (15 ml) del compuesto (1,4 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadieron acetato de 3-cloro-2-oxopropilo (0,75 ml) y trietilamina (0,65 ml) y se agitó el resultado a 80°C durante 4 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 0/100), para obtener el compuesto del título (1,1 g) como un aceite marrón.

30

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,12 (3 H, s), 2,36 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 4,34 (2 H, s), 5,19 (2 H, s), 7,18 (1 H, s), 7,21 (1 H, s), 7,85 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 30-2**

35 [2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]metanol



40

A una solución en metanol (20 ml) del compuesto (1,1 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 30-1, bajo refrigeración con hielo, se le añadió una solución de metóxido de sodio al 28%/metanol (0,20 g) y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo. Se añadió la solución de reacción a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,75 g) como un sólido marrón.

45

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,36 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 4,33 (2 H, s), 4,76 (2 H, s), 7,09 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 7,84 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 30-3**

4-(Bromometil)-2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol

5



10

A una solución en tetrahidrofurano (15 ml) del compuesto (0,75 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 30-2, se le añadieron tetrabromuro de carbono (1,3 g) y trifetilfosfina (1,1 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34), para obtener el compuesto del título (0,79 g) como un sólido amarillo claro.

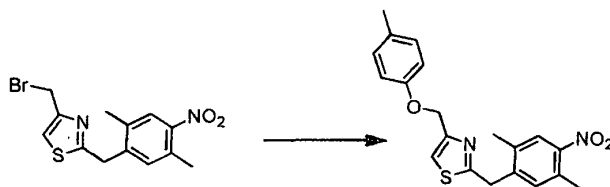
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,36 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 4,34 (2 H, s), 4,56 (2 H, s), 7,18 - 7,23 (2 H, m), 7,85 (1 H, s).

15

**Ejemplo de referencia 30-4**

2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-4-[(4-metilfenoxi)metil]-1,3-tiazol

20



25

A una solución en acetona (1,0 ml) del compuesto (50 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 30-3, se le añadieron 4-metilfenol (16 mg) y carbonato de potasio (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 4 horas, y se calentó después a reflujo durante 5 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34), para obtener el compuesto del título (37 mg) como un aceite amarillo claro.

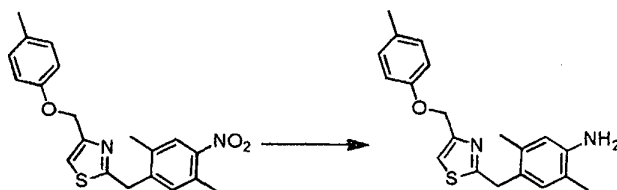
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,29 (3 H, s), 2,36 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 4,35 (2 H, s), 5,15 (2 H, s), 6,88 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,09 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,19 - 7,23 (2 H, m), 7,85 (1 H, s).

30

**Ejemplo de referencia 30-5**

2,5-Dimetil-4-({4-[(4-metilfenoxi)metil]-1,3-tiazol-2-il}metil)anilina

35



40

A una solución en etanol acuoso al 50% (2,0 ml) del compuesto (37 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 30-4, se le añadieron cloruro de amonio (16 mg) y polvo de hierro (17 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (23 mg) como un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,14 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 3,55 (2 H, s ancho), 4,19 (2 H, s), 5,14 (2 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,89 (2 H, d, J=8,7 Hz), 6,93 (1 H, s), 7,08 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,12 (1 H, t, J=1,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 31-1**

2,2-Dibromo-1-(5-metilpirimidin-2-il)etanona



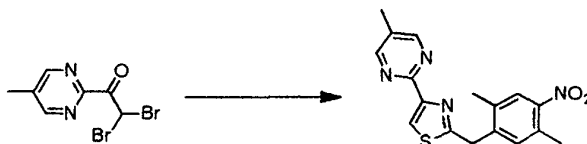
5

A una solución en cloroformo (3,0 ml) de 1-(5-metilpirimidin-2-il)etanona (0,20 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,30 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,32 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,32 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 15 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 80/20 → 60/40), para obtener el compuesto del título (0,21 g) como un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,46 (3 H, s), 7,48 (1 H, s), 8,76 - 8,80 (2 H, m).

**Ejemplo de referencia 31-2**

2-[2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]-5-metilpirimidina



20

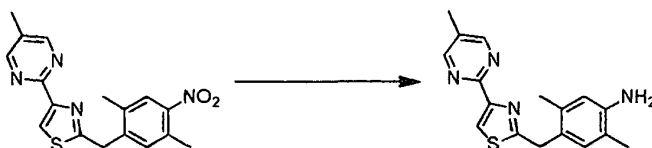
A una solución en 2-propanol (3,0 ml) del compuesto (0,11 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 31-1, se le añadió el compuesto (85 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2 y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/ acetato de etilo-elución en gradiente = 60/40 → 20/80), para obtener el compuesto del título (26 mg) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,37 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 4,49 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 8,66 (2 H, s).

30

**Ejemplo de referencia 31-3**

2,5-Dietil-4-[[4-(5-metilpirimidin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]anilina



35

A una solución en etanol (3,0 ml) del compuesto (45 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 31-2, se le añadió hidróxido de paladio al 20% (14 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 19 horas en una atmósfera de hidrógeno. Tras intercambio catalítico, se volvió a agitar el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se secó el residuo, para obtener el compuesto del título (42 mg) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,14 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 3,56 (2 H, s ancho), 4,32 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,64 (2 H, s).

45



**Ejemplo de referencia 32-1**

2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-4-[(propan-2-iloxi)metil]-1,3-tiazol



5

A una solución en 2-propanol (10 ml) del compuesto (0,19 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 30-3, se le añadió óxido de plata (0,66 g) y se calentó el resultado a reflujo durante 1 día. Se eliminó entonces el material insoluble por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 66/34), para obtener el compuesto del título (0,10 g) como un aceite incoloro.

10

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,24 (6 H, d, J=5,8 Hz), 2,35 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 3,71 - 3,80 (1 H, m), 4,33 (2 H, s), 4,61 (2H, s), 7,12 (1 H, s), 7,19 (1 H, s), 7,84 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 32-2**

2,5-Dimetil-4-({4-[(propan-2-iloxi)metil]-1,3-tiazol-2-il}metil)anilina



20

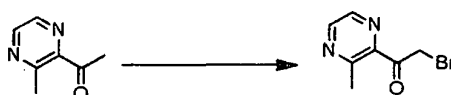
A una solución en etanol acuoso al 50% (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 32-1, se le añadieron cloruro de amonio (50 mg) y polvo de hierro (52 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (73 mg) como un aceite amarillo claro.

25

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,23 (6 H, d, J=6,2 Hz), 2,13 (3 H, s), 2,17 (3 H, s), 3,55 - 3,80 (3 H, m), 4,17 (2 H, s), 4,61 (2 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,92 (1 H, s), 7,03 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 33**

2-Bromo-1-(3-metilpirazin-2-il)etanona



35

A una solución en cloroformo (7,5 ml) de 1-(3-metilpirazin-2-il)etanona (0,50 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,75 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,80 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,73 g) y se agitó el resultado durante 1 hora bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 85/15), para obtener el compuesto del título (0,58 g) como un sólido marrón.

40

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,87 (3 H, s), 4,79 (2 H, s), 8,50 (1 H, d, J=2,1 Hz), 8,65 (1 H, d, J=2,1 Hz).

45

**Ejemplo de referencia 34-1**

2,2-Dibromo-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona



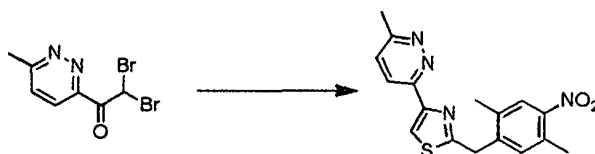
50

A una solución en cloroformo (7,5 ml) de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona (0,50 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,72 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,79 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,71 g) y se agitó el resultado durante 1 hora bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 85/15), para obtener el compuesto del título (0,34 g) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,86 (3 H, s), 7,57 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,73 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J=8,7 Hz).

#### Ejemplo de referencia 34-2

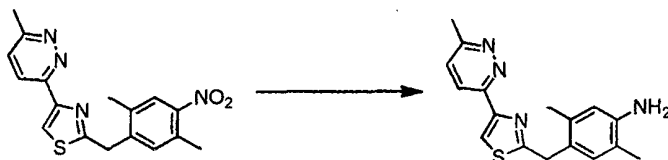
3-[2-(2,5-Dimetil-4-nitrobencil)-1,3-tiazol-4-il]-6-metilpiridazina



A una solución en 2-propanol (8,0 ml) del compuesto (0,20 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió el compuesto (0,26 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 34-1 y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30), para obtener el compuesto del título (86 mg) como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,41 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 4,40 (2 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,39 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,87 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,26 (1 H, s).

#### Ejemplo de referencia 34-3

2,5-Dimetil-4-[[4-(6-metilpiridazin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]anilina

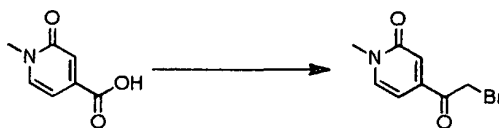


A una solución en etanol (4,0 ml) del compuesto (83 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 34-2, se le añadió hidróxido de paladio al 20% (25 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno. Tras intercambio catalítico, se volvió a agitar el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se secó el residuo, para obtener el compuesto del título (78 mg) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,13 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 2,74 (3 H, s), 3,57 (2 H, s ancho), 4,24 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,38 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,15 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,18 (1 H, s).

#### Ejemplo de referencia 35

4-(Bromoacetil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



A una solución en cloroformo (6,0 ml) de ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carboxílico (0,10 g), bajo refrigeración con hielo, se le añadieron cloruro de oxalilo (0,28 ml) y una gota de N,N-dimetilformamida y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, seguido

de azeotropía con tolueno. Se añadió cloroformo (6,0 ml) al residuo, se añadió luego lentamente (diazometil)trimetilsilano (0,49 ml) gota a gota bajo refrigeración con hielo y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (6,0 ml) al residuo obtenido, se añadió luego lentamente una solución de ácido bromhídrico al 33%/ácido acético (0,13 ml) gota a gota bajo refrigeración con hielo y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se secó entonces el residuo, para obtener el compuesto del título (85 mg) como un producto bruto. MS(ESI-APCI): 230[M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 36

2-Bromo-1-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]etanona



A una solución en cloroformo (7,5 ml) de 1-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]etanona (0,23 g), bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,17 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,19 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió luego N-bromosuccinimida (0,17 g) y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25), para obtener el compuesto del título (0,26 g) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 0,12 (6 H, s), 0,96 (9 H, s), 4,45 (2 H, s), 4,81 (2 H, s), 7,45 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz).

### Ejemplo de referencia 37

Bromhidrato de ácido 2-[4-({[E]-[etil(metil)amino]metiliden}amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

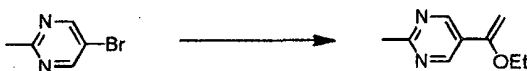


A una solución en 2-propanol (10 ml) del compuesto (0,26 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (0,17 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (20 ml) a la solución de reacción. Se recogió el sólido depositado por filtración, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se secó, para obtener el compuesto del título (0,33 g) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,17 - 1,31 (3 H, m), 2,21 - 2,31 (6 H, m), 3,13 - 3,29 (3 H, m), 3,54 - 3,67 (2 H, m), 4,36 (2 H, s), 7,22 (1 H, s ancho), 7,27 (1 H, s), 8,25 - 8,35 (1 H, m), 8,42 (1 H, s ancho), 10,48 (1 H, s ancho), 12,97 (1 H, s ancho).

### Ejemplo de referencia 38-1

5-(1-Etoxi)etil-2-metilpirimidina



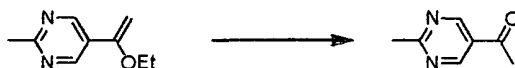
A una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de 5-bromo-2-metilpirimidina (0,50 g), se le añadieron tributil(1-etoxi)etil)estannano (1,5 g) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,14 g) y se agitó el resultado a 100°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de fluoruro de potasio (20 ml) y éter dietílico (20 ml) a la solución de reacción y se agitó el resultado. Se filtró el material insoluble a través de Celite y se sometió el filtrado a extracción con éter dietílico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 75/25), para obtener el compuesto del título (0,48 g) como un sólido amarillo.

claro.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,43 (3 H, t,  $J=6,8$  Hz), 2,74 (3 H, s), 3,94 (2 H, c,  $J=6,8$  Hz), 4,31 (1 H, d,  $J=3,3$  Hz), 4,67 (1 H, d,  $J=3,3$  Hz), 8,82 (2 H, s).

### Ejemplo de referencia 38-2

5

1-(2-Metilpirimidin-5-il)etanona



10 A una solución en acetona (8,0 ml) del compuesto (0,47 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 38-1, se le añadió una solución acuosa de 1,0 mol/l de ácido clorhídrico (2,0 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción y se agitó el resultado, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,40

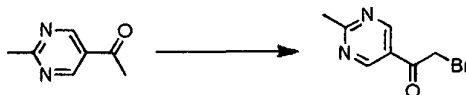
15

g) como un sólido amarillo claro.

### Ejemplo de referencia 38-3

20

2-Bromo-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanona



25 A una solución en cloroformo (6,0 ml) del compuesto (0,39 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 38-2, bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,57 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,62 ml) y se agitó el resultado durante 30 minutos. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,56 g) y se agitó el resultado durante 1 hora bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo

30

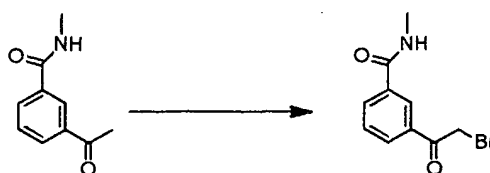
obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5  $\rightarrow$  85/15), para obtener el compuesto del título (0,25 g) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,84 (3 H, s), 4,36 (2 H, s), 9,18 (2 H, s).

### Ejemplo de referencia 39

35

3-(Bromoacetil)-N-metilbenzamida



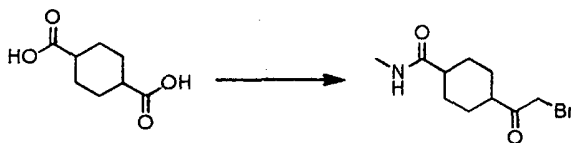
40 A una solución en ácido acético (2,4 ml) de 3-acetil-N-metilbenzamida (0,33 g), a temperatura ambiente, se le añadió una solución en ácido acético (0,30 ml) de bromo (95  $\mu\text{l}$ ) gota a gota y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 3,5 horas, y se agitó después a 60°C durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida y se secó luego, para obtener el compuesto del título (0,50 g) como un aceite amarillo.

45

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 3,06 (3 H, s), 4,49 (2 H, s), 6,27 (1 H, s ancho), 7,57 - 7,62 (1 H, m), 8,05 (1 H, d,  $J=7,8$  Hz), 8,11 (1 H, d,  $J=7,4$  Hz), 8,35 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 40**

4-(Bromoacetil)-N-metilciclohexanocarboxamida



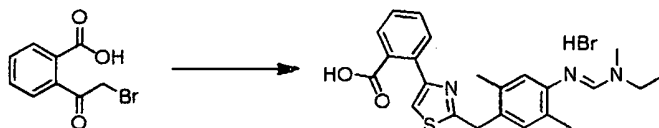
5

A una solución en cloroformo (6,0 ml) de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico (0,30 g), bajo refrigeración con hielo, se le añadieron cloruro de oxalilo (0,75 ml) y N,N-dimetilformamida (2,0  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió tetrahidrofurano (6,0 ml) al residuo obtenido, se añadió luego una solución de 2,0 mol/l de metilamina/tetrahidrofurano (1,7 ml) bajo refrigeración con hielo y se agitó el resultado durante 3 horas bajo refrigeración con hielo en condiciones de sellado. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió cloroformo (6,0 ml) al residuo, se añadió luego (diazometil)trimetilsilano (1,3 ml) lentamente gota a gota bajo refrigeración con hielo y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (8,0 ml) al residuo obtenido, se añadió después una solución de ácido bromhídrico al 33%/ácido acético (0,34 ml) lentamente gota a gota bajo refrigeración con hielo y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se secó entonces el residuo, para obtener el compuesto del título (0,23 g) como un producto bruto. MS(ESI-APCI): 262[M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 41**

Bromhidrato del ácido 2-{2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}benzoico

25



A una solución en 2-propanol (3,0 ml) del compuesto (70 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió ácido 2-(bromoacetil)benzoico (0,11 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 1,5 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió éter dietílico. Se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (92 mg) como un sólido verde claro.

30

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,18 - 1,31 (3 H, m), 2,20 - 2,33 (6 H, m), 3,16 - 3,31 (3 H, m), 3,56 - 3,64 (2 H, m), 4,33 (2 H, s), 7,08 - 7,32 (3 H, m), 7,41 - 7,56 (2 H, m), 7,58 - 7,65 (2 H, m), 8,25 - 8,45 (1 H, m), 9,30 - 9,59 (1 H, m), 10,45 - 10,63 (1 H, m).

35

**Ejemplo de referencia 42-1**

Ácido 1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



40

A una solución en metanol (5,0 ml) de 1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de metilo (0,33 g), se le añadió una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (4,3 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción. Se recogió el sólido depositado por filtración y se secó, para obtener el compuesto del título (0,29 g) como un sólido blanco.

45

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 4,44 (2 H, s), 7,77 (1 H, d, J=7,8 Hz), 8,04 (1 H, d, J=7,8 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,77 (1 H, s ancho), 13,24 (1 H, s ancho).

**Ejemplo de referencia 42-2**

N-Metoxi-N-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxamida



5

A una solución en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) del compuesto (0,28 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 42-1, se le añadieron clorhidrato de N-metoximetanamina (0,23 mg), WSC·HCl (0,45 g), HOBt·H<sub>2</sub>O (0,36 g) y trietilamina (0,83 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0 → 91/9), para obtener el compuesto del título (90 mg) como un sólido blanco.

10

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 3,39 (3 H, s), 3,55 (3 H, s), 4,50 (2 H, s), 6,49 (1 H, s ancho), 7,73 - 7,81 (2 H, m), 7,88 - 7,94 (1 H, m).

15

**Ejemplo de referencia 42-3**

5-Acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



20

A una solución en tetrahidrofurano (2,0 ml) del compuesto (90 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 42-2, bajo refrigeración con hielo, se le añadió una solución de 3,0 mol/l de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (0,20 ml) y se agitó el resultado durante 2 horas bajo refrigeración con hielo. Se volvió a añadir luego una solución de 3,0 mol/l de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (0,20 ml) y se agitó el resultado durante 2 horas, y se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 3 semanas. Se añadió la solución de reacción a agua helada y se ajustó el resultado a un pH de alrededor de 2,0 mediante adición de una solución acuosa de 6 mol/l de ácido clorhídrico bajo refrigeración con hielo, y se agitó durante 30 minutos. Tras extracción con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 50/50 → 0/100), para obtener el compuesto del título (16 mg) como un sólido incoloro.

25

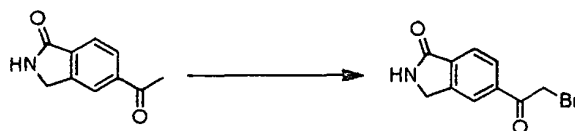
30

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,68 (3 H, s), 4,53 (2 H, s), 6,49 (1 H, s ancho), 7,97 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,05 - 8,11 (2 H, m).

35

**Ejemplo de referencia 42-4**

5-(Bromoacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



40

A una solución en ácido acético (0,30 ml) del compuesto (15 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 42-3, a temperatura ambiente, se le añadió una solución en ácido acético (0,10 ml) de bromo (4,0 μl) gota a gota y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas, y se agitó después a 80°C durante 2,5 horas. Se añadió de nuevo una solución en ácido acético (0,10 ml) de bromo (2,0 μl) y se volvió a agitar el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se secó el residuo, para obtener el compuesto del título (21 mg) como un sólido amarillo claro.

45

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δppm 4,41 - 4,50 (2 H, m), 5,00 (2 H, s), 7,82 (1 H, d, J=7,8 Hz), 8,10 (1 H, d, J=7,8 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,82 - 8,89 (1 H, m).

50

**Ejemplo de referencia 43-1**

5-(1-Etoxietenil)-N-metilpirazino-2-carboxamida



A una solución en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) de 5-cloro-N-metilpirazino-2-carboxamida (0,25 g), se le añadieron tributil(1-etoxietenil)estannano (0,53 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (55 mg) y se agitó el resultado a 100°C durante 3 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución de reacción a presión reducida, seguido de azeotropía con tolueno. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 70/30 → 40/60), para obtener el compuesto del título (0,23 g) como un sólido amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,47 (3 H, t, J=6,4 Hz), 3,06 (3 H, d, J=5,4 Hz), 4,02 (2 H, c, J=6,4 Hz), 4,55 (1 H, d, J=2,5 Hz), 5,57 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,72 - 7,81 (1 H, m), 8,83 (1 H, d, J=1,2 Hz), 9,30 (1 H, d, J=1,2 Hz).

**Ejemplo de referencia 43-2**

5-Acetil-N-metilpirazino-2-carboxamida

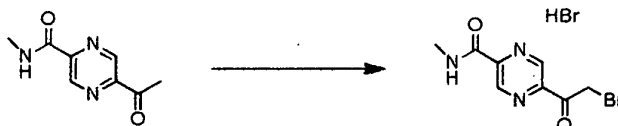


A una solución en acetona (3,0 ml) del compuesto (0,23 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 43-1, se le añadió una solución acuosa de 1,0 mol/l de ácido clorhídrico (0,70 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se recogió el sólido depositado por filtración y se secó, para obtener el compuesto del título (0,23 g) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,76 (3 H, s), 3,08 (3 H, d, J=5,0 Hz), 7,75 - 7,92 (1 H, m), 9,14 (1 H, d, J=1,7 Hz), 9,44 (1 H, d, J=1,7 Hz).

**Ejemplo de referencia 43-3**

Bromhidrato de 5-(bromoacetil)-N-metilpirazino-2-carboxamida

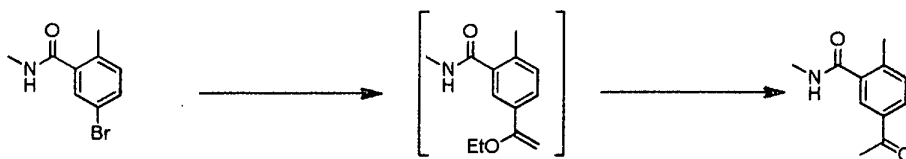


A una solución en ácido acético (1,6 ml) del compuesto (0,20 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 43-2, a temperatura ambiente, se le añadió una solución en ácido acético (0,60 ml) de bromo (59 μl) gota a gota y se agitó el resultado a 80°C durante 1,5 horas, y se agitó después durante la noche a temperatura ambiente. Se recogió el sólido depositado por filtración y se secó, para obtener el compuesto del título (0,22 g) como un sólido ocre.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,85 (3 H, d, J=5,0 Hz), 5,05 (2 H, s), 9,05 - 9,10 (1 H, m), 9,19 (1 H, d, J=1,7 Hz), 9,28 (1 H, d, J=1,7 Hz).

**Ejemplo de referencia 44-1**

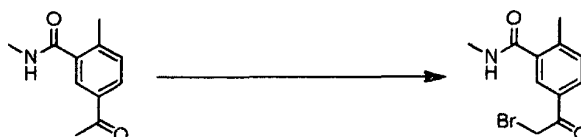
5-Acetil-N,2-dimetilbenzamida



A una solución en N,N-dimetilformamida (4,3 ml) de 5-bromo-N,2-dimetilbenzamida (0,43 g) obtenida mediante el método descrito en el documento de patente (Sol. Int. PCT, 2011045258, 21 de abril de 2011), se le añadieron tributil(1-etoxietenil)estannano (0,71 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (67 mg) y se agitó el resultado a 100°C durante 2 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se eliminó el material insoluble por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 70/30 → 49/51). Se añadió una solución acuosa de 1,0 mol/l de ácido clorhídrico (2,0 ml) a una solución en acetona (8,0 ml) del aceite amarillo claro obtenido (0,57 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se secó entonces el residuo. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 60/40 → 25/75), para obtener el compuesto del título (0,22 g) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,52 (3 H, s), 2,59 (3 H, s), 3,02 (3 H, d, J=5,0 Hz), 5,78 - 5,89 (1 H, m), 7,32 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,88 (1 H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 7,95 (1 H, d, J=1,7 Hz).

#### Ejemplo de referencia 44-2

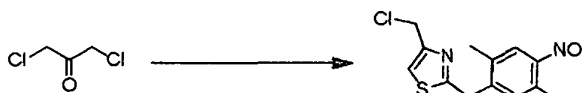
5-(Bromoacetil)-N,2-dimetilbenzamida



A una solución en cloroformo (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 44-1, bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,10 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,11 ml) y se agitó el resultado durante 1 hora. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,10 g) y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 60/40 → 15/85), para obtener el compuesto del título (70 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,53 (3 H, s), 3,03 (3 H, d, J=5,0 Hz), 4,41 (2 H, s), 5,75 - 5,88 (1 H, m), 7,36 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,91 (1 H, dd, J=7,8, 1,7 Hz), 7,98 (1 H, d, J=1,7 Hz).

#### Ejemplo de referencia 45

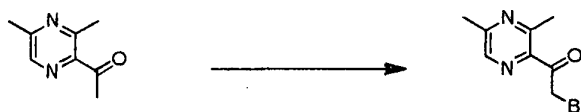
4-(Clorometil)-2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol



A una solución en 2-propanol (5,0 ml) del compuesto (0,48 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2, se le añadió 1,3-dicloropropan-2-ona (0,27 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 4 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25), para obtener el compuesto del título (0,42 g) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,36 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 4,34 (2 H, s), 4,67 (2 H, s), 7,21 (2 H, s), 7,85 (1 H, s).

#### Ejemplo de referencia 46

2-Bromo-1-(3,5-dimetilpirazin-2-il)etanona



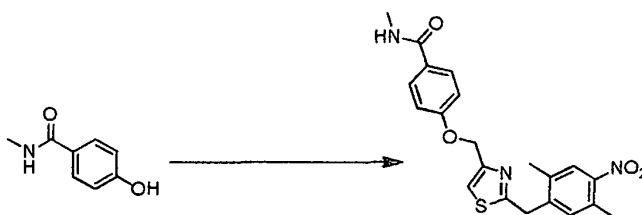
A una solución en cloroformo (2,0 ml) de 1-(3,5-dimetilpirazin-2-il)etanona (41 mg), bajo refrigeración con hielo en



una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (54  $\mu$ l) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (59  $\mu$ l) y se agitó el resultado durante 1 hora. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (53 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5  $\rightarrow$  67/33), para obtener el compuesto del título (35 mg) como un producto bruto.  
MS(ESI-APCI): 229[M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo de referencia 47-1

4-[[2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]metoxi]-N-metilbenzamida

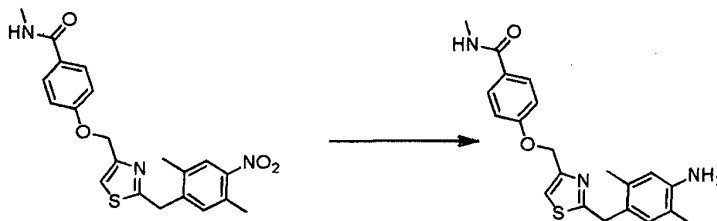


15 A una solución en acetona (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 45, se le añadieron 4-hidroxi-N-metilbenzamida (51 mg) y carbonato de potasio (0,10 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 4 horas, y se calentó luego a reflujo durante 5 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  66/34), para obtener el compuesto del título (9,1 mg) como un sólido amarillo claro.

20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,36 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 3,01 (3 H, d, J=5,0 Hz), 4,35 (2 H, s), 5,21 (2 H, s), 6,00 - 6,10 (1 H, m), 7,01 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,21 (1 H, s), 7,23 (1 H, s), 7,72 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,85 (1 H, s).

#### 25 Ejemplo de referencia 47-2

4-[[2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-1,3-tiazol-4-il]metoxi]-N-metilbenzamida



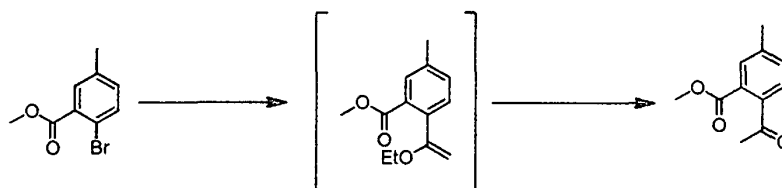
30 A una solución en etanol acuoso al 50% (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 47-1, se le añadieron cloruro de amonio (16 mg) y polvo de hierro (17 mg) y se calentó el resultado a reflujo durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (32 mg) como un sólido marrón claro.

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,14 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 3,00 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,75 (2 H, s ancho), 4,20 (2 H, s), 5,20 (2 H, s), 5,97 - 6,07 (1 H, m), 6,55 (1 H, s), 6,94 (1 H, s), 7,01 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,14 (1 H, s), 7,72 (2 H, d, J=8,7 Hz).

40

**Ejemplo de referencia 48-1**

2-Acetil-5-metilbenzoato de metilo



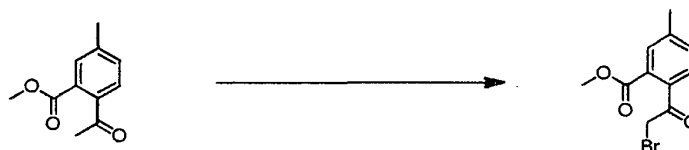
5

A una solución en N,N-dimetilformamida (8,5 ml) de 2-bromo-5-metilbenzoato de metilo (752 mg), se le añadieron tributil(1-etoxietenil)estannano (1,22 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (115,1 mg) y se agitó el resultado a 100°C durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se filtró después a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron acetona (10 ml) y una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico (3,0 ml) al residuo obtenido y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de una operación de extracción dos veces usando cloroformo. Se separaron las capas orgánicas de las capas acuosas usando un separador de fases. Se concentraron las capas orgánicas a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/ acetato de etilo-elución en gradiente = 86/14 → 65/35), para obtener el compuesto del título (0,49 g) como un aceite amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,42 (3 H, s), 2,53 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,34 - 7,37 (1 H, m), 7,38 - 7,41 (1 H, m), 7,59 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 48-2**

2-(Bromoacetil)-5-metilbenzoato de metilo



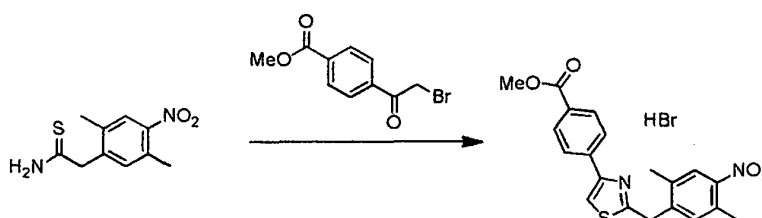
25

A una solución en cloroformo (7,3 ml) del compuesto (0,48 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 48-1, bajo refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 2,6-lutidina (0,50 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,55 ml) y se agitó el resultado durante 1 hora. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (0,50 g) y se agitó el resultado durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 88/12 → 67/33), para obtener el compuesto del título (0,59 g) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 2,44 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,32 (2 H, s), 7,32 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,40 - 7,44 (1 H, m), 7,78 (1 H, s).

**Ejemplo de referencia 49-1**

Bromhidrato de 4-[2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]benzoato de metilo



40

A una solución en 2-propanol (180 ml) del compuesto (8,30 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 4-(bromoacetil)benzoato de metilo (9,51 g) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se recogió el sólido depositado por filtración y se lavó con 2-propanol, para obtener el compuesto del título (12,94 g) como un sólido amarillo claro.

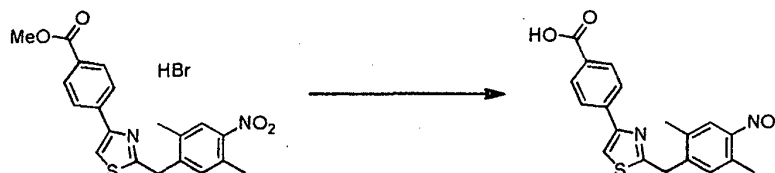
45

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 2,42 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 3,95 (3 H, s), 4,72 (2 H, s ancho), 7,32 (1 H, s), 7,58 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 8,07 (2 H, d,  $J=8,3$  Hz), 8,15 (2 H, d,  $J=8,3$  Hz).

#### Ejemplo de referencia 49-2

5

Ácido 4-[2-(2,5-dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]benzoico



10 A una solución en metanol (100 ml) del compuesto (12,91 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 49-1, se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (42,2 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora, y se agitó después a 50°C durante 1 hora. Se añadió luego tetrahidrofurano (70 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 2 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico. Se recogieron los cristales depositados por filtración, para obtener el compuesto del título (10,69 g) como un sólido blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 2,39 (3 H, s), 2,49 (3 H, s), 4,50 (2 H, s), 7,47 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 8,00 (2 H, s), 8,03 (2 H, s), 8,18 (1 H, s).

#### Ejemplo de referencia 49-3

20

4-[2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]-N-metilbenzamida



25 A una solución en N,N-dimetilformamida (150 ml) del compuesto (11,59 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 49-2, se le añadieron clorhidrato de metilamina (2,34 g) y diisopropiletilamina (27,48 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió entonces HATU (14,36 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de una operación de extracción tres veces con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 99/1  $\rightarrow$  87/13, y gel de sílice de tipo NH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 99/1  $\rightarrow$  87/13), para obtener el compuesto del título (11,64 g) como un sólido amarillo claro.

35  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 2,39 (3 H, s), 2,49 (3 H, s), 2,80 (3 H, d,  $J=4,5$  Hz), 4,49 (2 H, s), 7,47 (1 H, s), 7,86 - 7,92 (3 H, m), 8,00 (2 H, d,  $J=8,3$  Hz), 8,13 (1 H, s), 8,42 - 8,50 (1 H, m).

#### Ejemplo de referencia 49-4

40

4-[2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-1,3-tiazol-4-il]-N-metilbenzamida



45 A una solución en etanol (466 ml) del compuesto (11,64 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 49-3, se le añadió hidróxido de paladio (3,88 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno gaseoso. Tras el intercambio del hidróxido de paladio, se volvió a agitar el resultado durante 18 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado después a presión reducida. Se cristalizó el residuo con etanol, para obtener el compuesto del título (2,88 g) como cristales blancos. Se concentró entonces el líquido madre y se solidificó después con éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título (5,15

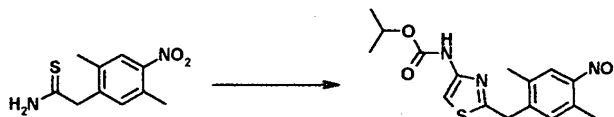
g) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,01 (3 H, s), 2,11 (3 H, s), 2,79 (3 H, d,  $J=4,5$  Hz), 4,16 (2 H, s), 4,71 - 4,75 (2 H, m), 6,43 - 6,47 (1 H, m), 6,85 - 6,88 (1 H, m), 7,87 - 7,91 (2 H, m), 7,99 - 8,02 (2 H, m), 8,03 (1 H, s), 8,43 - 8,48 (1 H, m).

5

### Ejemplo de referencia 50-1

[2-(2,5-Dimetil-4-nitrobenzil)-1,3-tiazol-4-il]carbamato de propan-2-ilo



10

(A) Al compuesto (50 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2 y (cloroacetil)carbamato de propan-2-ilo (60 mg), se les añadió 2-propanol (1,0 ml) y se calentó el resultado a reflujo durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió (cloroacetil)carbamato de propan-2-ilo (40 mg) a la mezcla de reacción y se calentó el resultado a reflujo durante 1 hora y 10 minutos. Se añadió (cloroacetil)carbamato de propan-2-ilo (20 mg) a la mezcla de reacción y se calentó el resultado a reflujo durante 50 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

15

(B) Al compuesto (0,50 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-2 y (cloroacetil)carbamato de propan-2-ilo (0,60 g), se les añadió 2-propanol (5,0 ml) y se calentó el resultado a reflujo durante 1 hora y 35 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió (cloroacetil)carbamato de propan-2-ilo (0,40 g) a la mezcla de reacción y se calentó el resultado a reflujo durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se combinaron las mezclas de reacción de (A) y (B) y se separó la capa orgánica. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener el compuesto del título (0,60 g) como un aceite amarillo.

20

25

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,29 (6 H, d,  $J=6,1$  Hz), 2,34 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 4,24 (2 H, s), 4,97 - 5,08 (1 H, m), 7,10 - 7,21 (2 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,84 (1 H, s).

### Ejemplo de referencia 50-2

30

[2-(4-Amino-2,5-dimetilbenzil)-1,3-tiazol-4-il]carbamato de propan-2-ilo



35

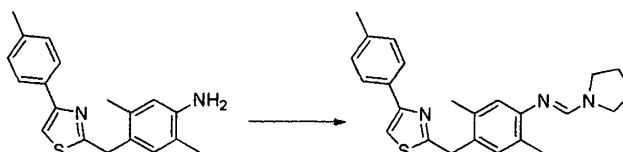
Al compuesto (0,60 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 50-1, cloruro de amonio (0,92 g) y polvo de hierro (0,48 g), se les añadió una solución acuosa de etanol al 80% (6,0 ml) y se calentó el resultado a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se filtró el material insoluble y se separó la capa orgánica. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se destiló el solvente a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (0,45 g) como un sólido débilmente naranja.

40

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,29 (6 H, d,  $J=6,0$  Hz), 2,13 (3 H, s), 2,16 (3 H, s), 3,55 (2 H, s ancho), 4,09 (2 H, s), 4,96 - 5,07 (1 H, m), 6,52 (1 H, s), 6,90 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,61 (1 H, s).

### Ejemplo 1

2,5-Dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-N-[(E)-pirrolidin-1-ilmetiliden]anilina



50

Al compuesto (0,15 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 2-2, se le añadieron ortoformiato de trietilo (2,0 ml) y (+)-CSA (11 mg) y se agitó el resultado a 100°C durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de

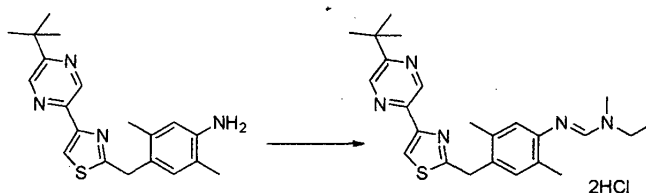
reacción a presión reducida. Se añadieron cloroformo (2,0 ml) y pirrolidina (0,12  $\mu$ l) al residuo obtenido a temperatura ambiente y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 80 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por LC preparatoria y se liofilizó después. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo al sólido obtenido. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (34 mg) como un sólido marrón rojizo.

MS(ESI-APCI): 390[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,93 - 1,98 (4 H, m), 2,24 - 2,26 (6 H, m), 2,38 (3 H, s), 3,49 - 3,53 (4 H, m), 4,28 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,24 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,78 (2 H, d, J=8,0 Hz).

### Ejemplo 2

Diclorhidrato de N-(4-[[4-(5-terc-butilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



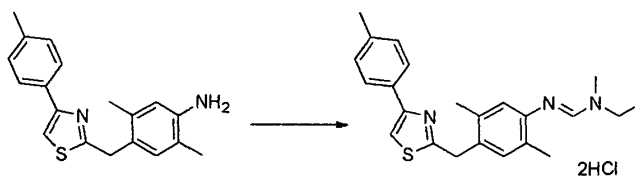
A una solución en cloroformo (10 ml) de N-etil-N-metilformamida (0,40 g), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (0,39 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió luego una solución en cloroformo (10 ml) del compuesto (1,2 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 3-5 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  91/9) y se volvió a purificar después por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  50/50). Se añadió acetato de etilo al aceite obtenido, se añadió luego una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (0,71 g) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 422[M+H]<sup>+</sup>, 444[M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 1,38 (9 H, s), 2,29 - 2,34 (6 H, m), 3,21 - 3,31 (3 H, m), 3,59 - 3,70 (2 H, m), 4,44 (2 H, s), 7,21 - 7,27 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,28 - 8,46 (1 H, m), 8,77 (1 H, d, J=1,7 Hz), 9,11 (1 H, d, J=1,7 Hz), 10,73 - 10,93 (1 H, m).

### Ejemplo 3

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (60 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (59  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (2,0 ml) del compuesto (0,15 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 2-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la solución de reacción mediante adición de una solución acuosa de 2 mol/l de hidróxido de sodio. Se separó luego la capa orgánica y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/ acetato de etilo-elución en gradiente = 80/20  $\rightarrow$  20/80). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2,0 ml) a una solución en acetato de etilo (1,0 ml) del aceite rosa claro obtenido (43 mg) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el sólido depositado por filtración y se lavó con acetato de etilo, para obtener el compuesto del título (38 mg) como un sólido amarillo claro.

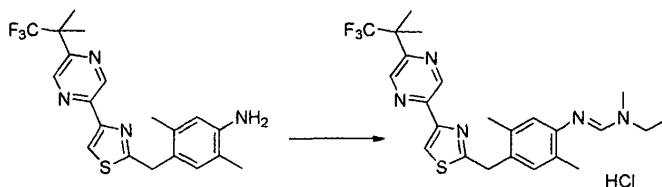
MS(ESI-APCI): 378[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 2,27 - 2,31 (3 H, m), 2,33 (6 H, s), 3,19 - 3,30 (3 H, m),

3,58 - 3,69 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 7,19 - 7,27 (3 H, m), 7,29 (1 H, s), 7,81 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (1 H, s), 8,27 - 8,45 (1 H, m), 10,67 - 10,87 (1 H, m).

#### Ejemplo 4

5 Clorhidrato de N'-[2,5-dimetil-4-({4-[5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)pirazin-2-il]-1,3-tiazol-2-il)metil]fenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



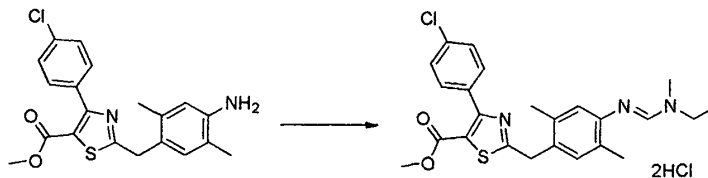
10 A una solución en cloroformo (0,50 ml) de N-etil-N-metilformamida (26 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (25  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (0,50 ml) del compuesto (85 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 4-5 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  91/9). Se añadió acetato de etilo al aceite obtenido, se añadió después una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y se concentró luego el resultado a presión reducida, para obtener el compuesto del título (79 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 476[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,23 - 1,30 (3 H, m), 1,66 (6 H, s), 2,28 - 2,35 (6 H, m), 3,19 - 3,30 (3 H, m), 3,59 - 3,68 (2 H, m), 4,45 (2 H, s), 7,22 - 7,27 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 8,28 - 8,45 (2 H, m), 8,95 (1 H, d, J=1,7 Hz), 9,20 (1 H, d, J=1,7 Hz), 10,62 - 10,81 (1 H, m).

#### Ejemplo 5

30 Diclorhidrato de 4-(4-clorofenil)-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



35 A una solución en cloroformo (0,50 ml) de N-etil-N-metilformamida (27 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (26  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (0,50 ml) del compuesto (85 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 5-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  91/9) y se volvió a purificar por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  66/34). Se añadió acetato de etilo al aceite obtenido, se añadió entonces una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y se concentró el resultado después a presión reducida. Se añadió metanol al sólido amarillo obtenido, se añadió luego una solución de 2 mol/l de cloruro de hidrógeno/metanol y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (46 mg) como un sólido amarillo.

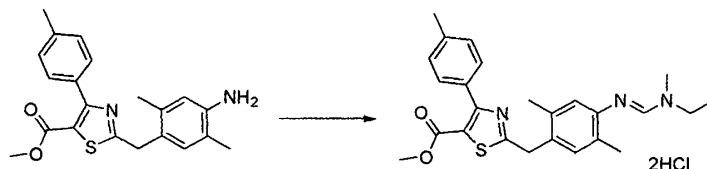
MS(ESI-APCI): 456[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 2,28 - 2,33 (6 H, m), 3,24 - 3,30 (3 H, m), 3,59 - 3,72 (5 H, m), 4,40 (2 H, s), 7,24 - 7,26 (1 H, m), 7,33 (1 H, s), 7,52 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,28 - 8,45 (1 H, m), 10,79 - 11,01 (1 H, m).

**Ejemplo 6**

Diclorhidrato de 2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

5



A una solución en cloroformo (2,5 ml) de N-etil-N-metilformamida (92 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (90  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (2,5 ml) del compuesto (0,28 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  66/34). Se añadió metanol al aceite amarillo obtenido, se añadió luego una solución de 2 mol/l de cloruro de hidrógeno/metanol y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (16 mg) como un sólido amarillo.

10

15

MS(ESI-APCI): 436[M+H]<sup>+</sup>.

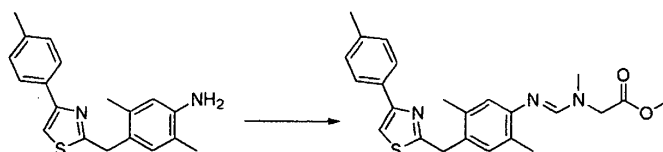
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,23 - 1,29 (3 H, m), 2,28 - 2,32 (6 H, m), 2,36 (3 H, s), 3,23 - 3,30 (3 H, m), 3,60 - 3,73 (5 H, m), 4,39 (2 H, s), 7,22 - 7,27 (3 H, m), 7,32 (1 H, s), 7,61 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,27 - 8,46 (1 H, m), 10,74 - 10,97 (1 H, m).

20

**Ejemplo 7**

N-((E)-[2,5-Dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil]imino)metil]-N-metilglicinato de metilo

25



A una solución en cloroformo (6,0 ml) de N-formil-N-metilglicinato de metilo (0,12 g), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (79  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (2,0 ml) del compuesto (0,26 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 2-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó el resultado durante 1 hora, seguido de extracción con cloroformo. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5  $\rightarrow$  30/70) y cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo = 66/34), y se volvió a purificar después por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (9,0 mg) como un sólido blanco.

30

35

MS(ESI-APCI): 422[M+H]<sup>+</sup>.

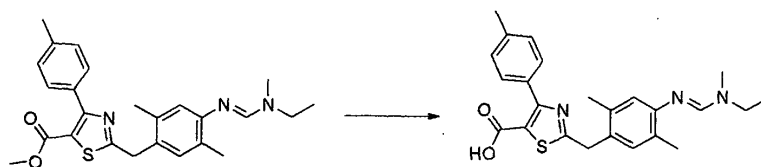
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 2,18 (3 H, s ancho), 2,25 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 3,09 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 4,11 - 4,23 (2 H, m), 4,28 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,24 (1 H, s), 7,41 - 7,53 (1 H, m), 7,71 - 7,83 (2 H, m).

40

**Ejemplo 8**

Ácido 2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

45



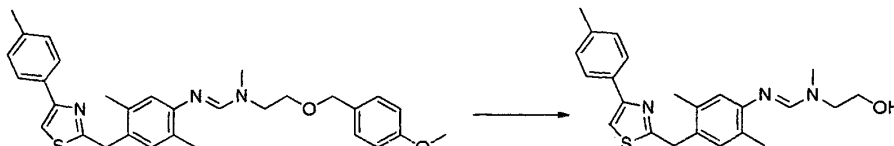
A una solución en agua/tetrahidrofurano 1:1 (2,0 ml) del compuesto (0,15 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 6, se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,13 g) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió la solución de reacción a una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico y se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (19 mg) como un sólido incoloro.

5 MS(ESI-APCI): 422[M+H]<sup>+</sup>, 420[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,13 (3 H, t, J=7,2 Hz), 2,14 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 2,91 - 2,99 (2 H, m), 3,26 - 3,30 (3 H, m), 4,19 (2 H, s), 6,66 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,59 - 7,75 (3 H, m).

### 10 Ejemplo 9

N-(2,5-Dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-(2-hidroxiethyl)-N-metilimidoforamida



15 A una solución en cloroformo (2,0 ml) del compuesto (93 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 7-3, se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió entonces una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo y se agitó el resultado durante 30 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (28 mg) como un aceite incoloro.

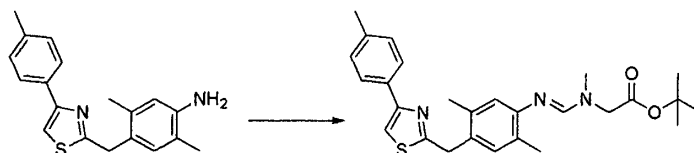
20 MS(ESI-APCI): 394[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,23 (3 H, s), 2,26 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 3,11 (3 H, s), 3,57 - 3,70 (2 H, m), 3,88 (2 H, s ancho), 4,29 (2 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,22 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,24 (1 H, s), 7,58 (1 H, s), 7,78 (2 H, d, J=7,8 Hz).

25

### Ejemplo 10

N-((E)-[(2,5-Dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)imino]metil)-N-metilglicinato de terc-butilo



30

A una solución en cloroformo (6,0 ml) del compuesto (0,32 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 8, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (0,16 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (2,0 ml) del compuesto (0,38 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 2-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó el resultado durante 1 hora, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 80/20), para obtener el compuesto del título (32 mg) como un aceite amarillo.

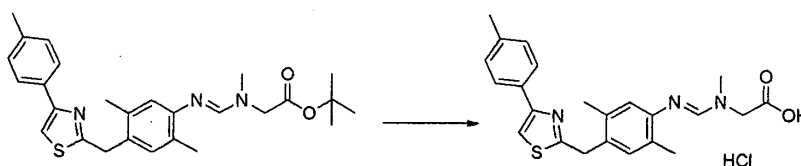
40 MS(ESI-APCI): 464[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,49 (9 H, s), 2,20 (3 H, s ancho), 2,25 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 4,03 - 4,12 (2 H, m), 4,28 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,24 (1 H, s), 7,40 - 7,51 (1 H, m), 7,78 (2 H, d, J=7,8 Hz).

45

### Ejemplo 11

Clorhidrato de N-((E)-[(2,5-dimetil-4-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)imino]metil)-N-metilglicina



50



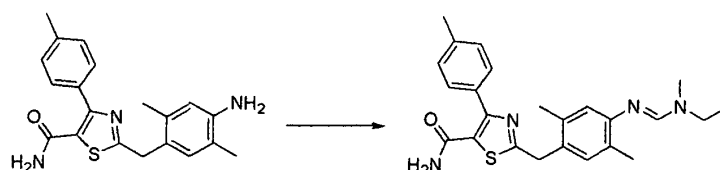
A una solución en 1,4-dioxano (0,30 ml) del compuesto (29 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 10, se le añadieron 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,0 ml) y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadieron luego éter dietílico y metanol al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (18 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 408[M+H]<sup>+</sup>, 406[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2,23 - 2,31 (3 H, m), 2,33 (6 H, s), 3,24 - 3,34 (3 H, m), 4,33 - 4,43 (2 H, m), 4,43 - 4,56 (2 H, m), 7,19 (1 H, s), 7,24 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,28 - 7,34 (1 H, m), 7,81 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,87 (1H, s), 8,43 - 8,60 (1 H, m), 11,02 - 11,17 (1 H, m).

### Ejemplo 12

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



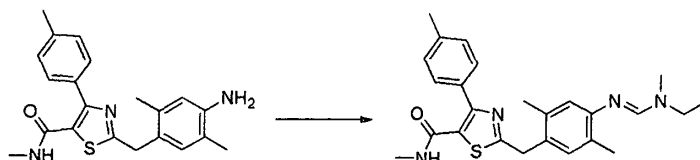
A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (25 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (25 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió luego una solución en cloroformo (1,0 ml) del compuesto (73 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-8 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0 → 91/9), para obtener el compuesto del título (38 mg) como un sólido amarillo.

MS(ESI-APCI): 421 [M+H]<sup>+</sup>, 419[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,23 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 3,00 (3 H, s), 3,27 - 3,46 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 5,31 - 5,71 (2 H, m), 6,59 (1 H, s), 7,03 (1 H, s), 7,29 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,41 - 7,46 (1 H, m), 7,53 (2 H, d, J=8,3 Hz).

### Ejemplo 13

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (31 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (31 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (1,0 ml) del compuesto (92 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 6-6 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0 → 91/9), para obtener el compuesto del título (47 mg) como un sólido incoloro.

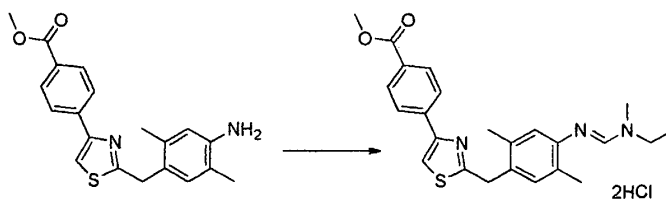
MS(ESI-APCI): 435[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,20 (3 H, t, J=7,2 Hz), 2,22 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,75 (3 H, d, J=5,0 Hz), 2,99 (3 H, s), 3,25 - 3,47 (2H, m), 4,19 (2 H, s), 5,63 - 5,70 (1 H, m), 6,57 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 7,26 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,40 - 7,45 (1 H, m), 7,51 (2 H, d, J=7,8 Hz).

**Ejemplo 14**

Diclorhidrato de 4-{2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}benzoato de metilo

5



10

15

A una solución en cloroformo (0,5 ml) de N-etil-N-metilformamida (10 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (10  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (1,5 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 9-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10  $\rightarrow$  70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo claro obtenido (11 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (13 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 422[M+H]<sup>+</sup>.

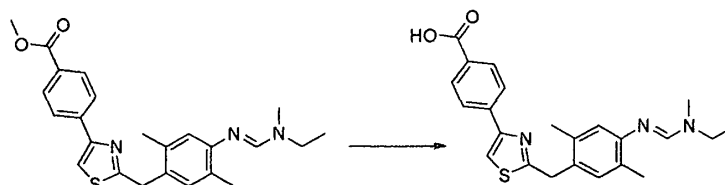
20

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 1,33 - 1,40 (3 H, m), 2,32 - 2,39 (6 H, m), 3,36 (3 H, s), 3,63 - 3,71 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 4,43 (2 H, s), 7,19 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,95 - 8,10 (5 H, m), 8,16 - 8,33 (1 H, m).

**Ejemplo 15**

25

Ácido 4-{2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}benzoico



30

A una solución en agua/tetrahidrofurano 1:1 (3,0 ml) del compuesto (0,13 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 14, se le añadió hidróxido de litio monohidrato (19 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,12 g) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 408[M+H]<sup>+</sup>, 406[M-H]<sup>-</sup>.

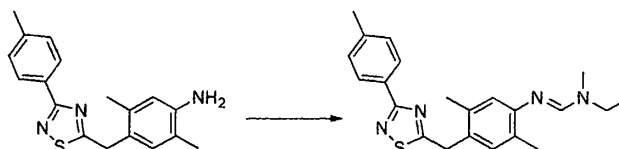
35

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,22 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,26 (6 H, s), 3,03 (3 H, s ancho), 3,29 - 3,45 (2 H, m), 4,30 (2 H, s), 6,63 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,42 - 7,48 (2 H, m), 7,99 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,14 (2 H, d, J=8,7 Hz).

**Ejemplo 16**

40

N'-(2,5-Dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)-1,2,4-tiazol-5-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



45

A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (14 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (14  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (1,5 ml) del compuesto (38 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 10-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de

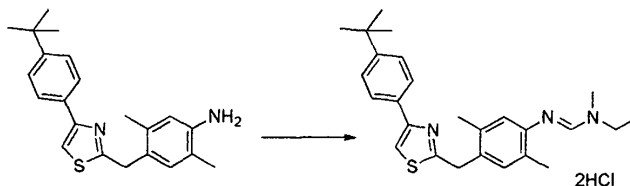
magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 70/30), para obtener el compuesto del título (22 mg) como un aceite amarillo.

MS(ESI-APCI): 379[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,22 (3 H, t, J=7,2 Hz), 2,22 - 2,26 (6 H, m), 2,41 (3 H, s), 3,01 (3 H, s), 3,26 - 3,50 (2 H, m), 4,33 (2 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,27 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,43 - 7,50 (1 H, m), 8,17 (2 H, d, J=8,0 Hz).

### Ejemplo 17

Diclorhidrato de N'-(4-[[4-(4-terc-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



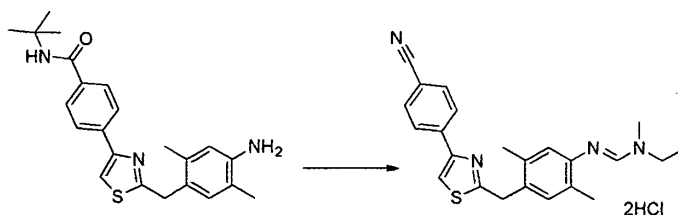
A una solución en cloroformo (1,5 ml) de N-etil-N-metilformamida (32 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (50 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (2,5 ml) del compuesto (0,13 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 11-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 80/20). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo claro obtenido (86 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió luego éter dietílico al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (83 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 420[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,26 (3 H, s), 1,30 (9 H, s), 2,26 - 2,34 (6 H, m), 3,19 - 3,30 (3 H, m), 3,52 - 3,67 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 7,20 - 7,25 (1 H, m), 7,29 (1 H, s), 7,45 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,84 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,86 (1 H, s), 8,25 - 8,46 (1 H, m), 10,58 - 10,79 (1 H, m).

### Ejemplo 18

Diclorhidrato de N'-(4-[[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



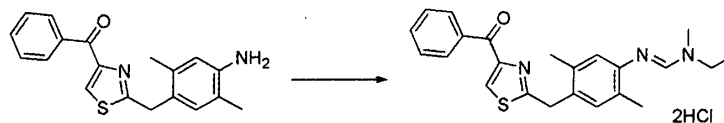
A una solución en cloroformo (2,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (31 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (30 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (3,5 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 9-5 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 75/25). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite obtenido (11 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (14 mg) como un sólido blanco.

MS(ESI-APCI): 389[M+H]<sup>+</sup>, 387[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>) δppm 1,34 - 1,40 (3 H, m), 2,32 - 2,39 (6 H, m), 3,28 (3 H, s), 3,63 - 3,72 (2 H, m), 4,42 (2 H, s), 7,19 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,77 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,92 (1 H, s), 8,09 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,15 - 8,34 (1 H, m).

**Ejemplo 19**

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(fenilcarbonyl)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



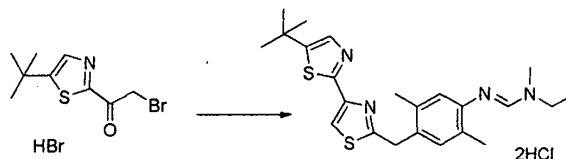
5

A una solución en cloroformo (1,5 ml) de N-etil-N-metilformamida (33 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (30  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (2,0 ml) del compuesto (81 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 12-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10  $\rightarrow$  80/20). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (1,0 ml) del aceite marrón claro obtenido (58 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (42 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 392[M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,20 - 1,30 (3 H, m), 2,31 (6 H, s), 3,19 - 3,31 (3 H, m), 3,62 (2 H, m), 4,43 (2 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,56 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,68 (1 H, s), 8,07 (2 H, dd, J=7,6, 1,2 Hz), 8,43 (2 H, s), 10,67 - 10,90 (1 H, m).

**Ejemplo 20**

Diclorhidrato de N'-(4-[(5-terc-butil-2,4'-bi-1,3-tiazol-2'-il)metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida

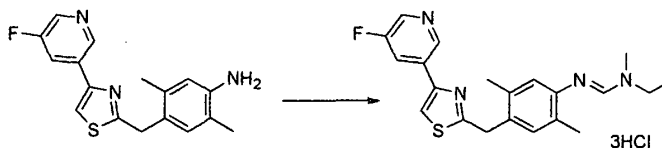


A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (35 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (50 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 13-3 y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  75/25). Se añadieron acetato de etilo y una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo al aceite obtenido y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (22 mg) como un sólido incoloro.

MS(ESI-APCI): 427[M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,22 - 1,28 (3 H, m), 1,40 (9 H, s), 2,28 - 2,31 (6 H, m), 3,20 - 3,30 (3 H, m), 3,60 - 3,66 (2 H, m), 4,36 (2 H, s), 7,21 - 7,24 (1 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 8,28 - 8,44 (1 H, m), 10,56 - 10,79 (1 H, m).

**Ejemplo 21**

Triclorhidrato de N-etil-N'-(4-[[4-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-metilimidoforamida



A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (67 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (30  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (4,0 ml) del compuesto (81 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 14-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se añadió una solución acuosa

50

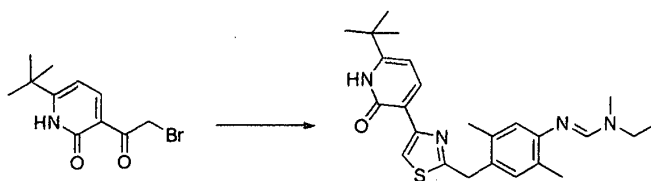
saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 50/50). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2,0 ml) a una solución en acetato de etilo (1,0 ml) del aceite obtenido (30 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió hexano al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (29 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 383[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 2,27 - 2,34 (6 H, m), 3,22 (3 H, s), 3,60 - 3,65 (2 H, m), 4,42 (2 H, s), 7,22 - 7,26 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 8,15 - 8,20 (1 H, m), 8,27 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,56 (1 H, d, J=2,9 Hz), 9,01 - 9,06 (1 H, m), 10,58 - 10,75 (1 H, m).

### Ejemplo 22

N'-(4-[[4-(6-Terc-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



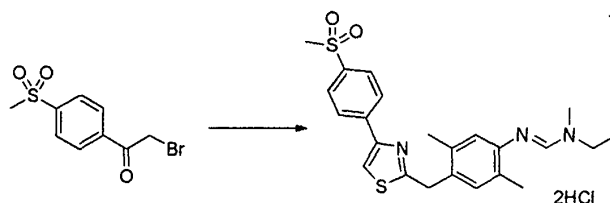
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (31 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (40 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 15 y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se recogió el sólido depositado por filtración. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al sólido amarillo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto del título (5,5 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 437[M+H]<sup>+</sup>, 459[M+Na]<sup>+</sup>, 435[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,19 - 1,31 (12 H, m), 2,23 - 2,28 (6 H, m), 3,08 - 3,17 (3 H, m), 3,50 - 3,60 (2 H, m), 4,32 (2 H, s), 6,24 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,19 - 7,27 (1 H, m), 8,26 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,34 (1 H, s), 10,45 - 10,53 (1 H, m), 11,10 (1 H, s), 11,61 (1 H, s).

### Ejemplo 23

Diclorhidrato de N'-[2,5-dimetil-4-({4-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]metil)fenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



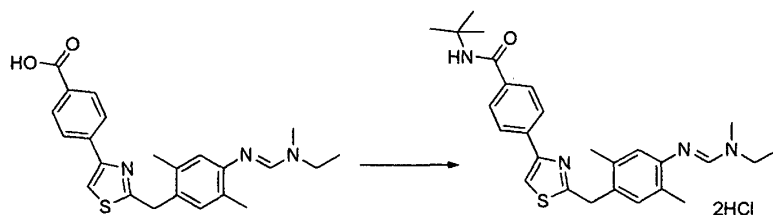
A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-etanona (32 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas, y se dejó después durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción y se purificó el residuo obtenido por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol = 91/9). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite naranja obtenido y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (14 mg) como un sólido débilmente naranja.

MS(ESI-APCI): 442[M+H]<sup>+</sup>, 440[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>) δppm 1,33 - 1,41 (3 H, m), 2,32 - 2,39 (6 H, m), 3,15 (3 H, s), 3,28 (3 H, s ancho), 3,62 - 3,71 (2 H, m), 4,43 (2 H, s), 7,19 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,97 - 8,01 (2 H, m), 8,10 - 8,34 (3 H, m).

**Ejemplo 24**

Diclorhidrato de N-terc-butil-4-{2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}benzamida



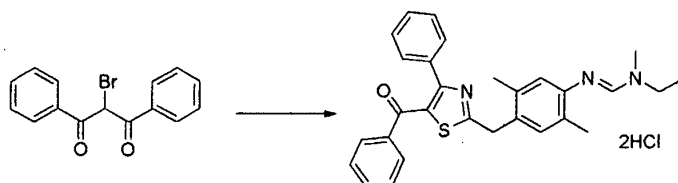
A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15, se le añadieron terc-butilamina (80  $\mu$ l), WSC·HCl (72 mg), HOBt·H<sub>2</sub>O (57 mg) y trietilamina (0,10 ml) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10  $\rightarrow$  50/50). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2,0 ml) a una solución en acetato de etilo (1,0 ml) del aceite amarillo obtenido (54 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (61 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 463[M+H]<sup>+</sup>, 461[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 1,34 - 1,40 (3 H, m), 1,47 (9 H, s), 2,31 - 2,39 (6 H, m), 3,28 (3 H, s ancho), 3,64 - 3,71 (2 H, m), 4,43 (2 H, s), 7,20 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,75 - 7,99 (6 H, m), 8,16 - 8,34 (1 H, m).

**Ejemplo 25**

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-fenil-5-(fenilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



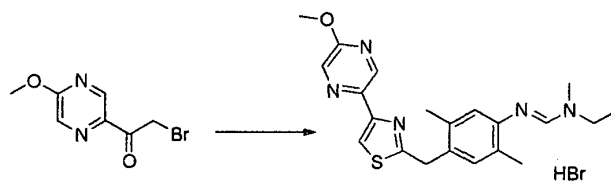
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (25 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1,3-difenilpropano-1,3-diona (29 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  75/25) y se volvió a purificar después (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  91/9). Se añadieron acetato de etilo y una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo al aceite obtenido y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (23 mg) como un sólido incoloro.

MS(ESI-APCI): 468[M+H]<sup>+</sup>, 466[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,23 - 1,28 (3 H, m), 2,30 - 2,36 (6 H, m), 3,22 - 3,29 (3 H, m), 3,60 - 3,69 (2 H, m), 4,46 (2 H, s), 7,19 - 7,32 (6 H, m), 7,36 - 7,41 (3 H, m), 7,46 - 7,50 (1 H, m), 7,57 - 7,60 (2 H, m), 8,28 - 8,45 (1 H, m), 10,71 - 10,91 (1 H, m).

**Ejemplo 26**

Bromhidrato de N-etil-N'-(4-[[4-(5-metoxipirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-metilimidoforamida



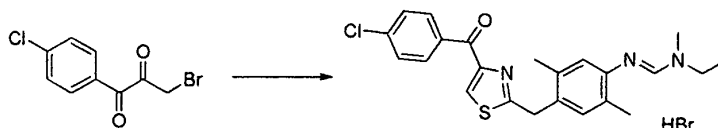
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (26 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 16 y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas, seguido de reposo para que se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (14 mg) como un sólido amarillo.

5 MS(ESI-APCI): 396[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,27 (3 H, s), 2,22 - 2,37 (6 H, m), 3,12 - 3,25 (3 H, m), 3,55 - 3,70 (2 H, m), 4,02 (3 H, s), 4,89 (2 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,20 - 7,34 (1 H, m), 7,47 - 7,63 (1 H, m), 8,46 (2 H, d, J=1,2 Hz), 9,01 (1 H, d, J=1,2 Hz), 10,41 - 10,65 (1 H, m).

### 10 Ejemplo 27

Bromhidrato de N'-[4-((4-(4-clorofenil)carbonil)-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



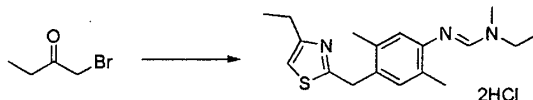
15 A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (35 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 1-(4-clorofenil)propano-1,2-diona (46 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas, seguido de reposo para que se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción. Se añadió 2-propanol/éter dietílico (= 1/10) al residuo obtenido y se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (35 mg) como un sólido marrón claro.

20 MS(ESI-APCI): 426[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,22 - 1,31 (3 H, m), 2,24 - 2,34 (6 H, m), 3,16 - 3,31 (3 H, m), 3,57 - 3,66 (2 H, m), 4,44 (2 H, s), 7,22 - 7,26 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 7,63 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,12 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,27 - 8,45 (1 H, m), 8,48 (1 H, s), 10,42 - 10,58 (1 H, m).

### 25 Ejemplo 28

Diclorhidrato de N-etil-N'-[4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,5-dimetilfenil]-N-metilimidoforamida



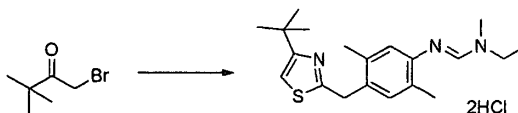
30 A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 1-bromo-2-butanona (17 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción y se purificó el residuo obtenido por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo = 75/25). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo claro obtenido (14 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (17 mg) como un sólido amarillo claro.

35 MS(ESI-APCI): 316[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>) δppm 1,32 - 1,41 (6 H, m), 2,28 - 2,38 (6 H, m), 2,88 (2 H, c, J=7,4 Hz), 3,29 (3 H, s ancho), 3,65 - 3,74 (1 H, m), 4,55 (2 H, s), 7,26 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,46 (1 H, s), 8,18-8,37 (1 H, m).

### 40 Ejemplo 29

45 Diclorhidrato de N'-[4-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



50 A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanona (20 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción y se purificó el residuo obtenido por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo = 75/25). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo claro obtenido y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida,

para obtener el compuesto del título (17 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 344[M+H]<sup>+</sup>.

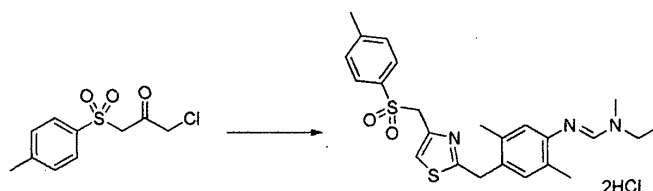
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>) δppm 1,33 - 1,42 (12 H, m), 2,28 - 2,37 (6 H, m), 3,29 (3 H, s ancho), 3,64 - 3,73 (2 H, m), 4,50 (2 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,26 - 7,30 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 8,17 - 8,36 (1 H, m).

5

### Ejemplo 30

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[(4-[(4-metilfenil)sulfonyl]metil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida

10



A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 3-cloro-1-((4-metilfenil)sulfonyl)acetona (28 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 3 horas. Se concentró la solución de reacción y se purificó el residuo obtenido por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo = 50/50). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo claro obtenido y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (17 mg) como un sólido amarillo claro.

15

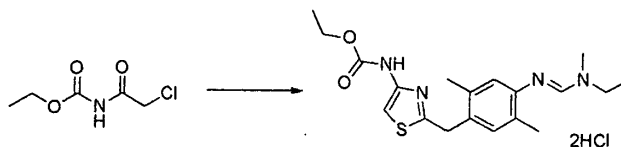
20

MS(ESI-APCI): 456[M+H]<sup>+</sup>, 454[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>) δppm 1,35 - 1,40 (3 H, m), 2,23 (3 H, s), 2,30 - 2,35 (3 H, m), 2,44 (3 H, s), 3,28 (3 H, s), 3,64 - 3,72 (2 H, m), 4,27 (2 H, s), 4,63 (2 H, s), 7,17 (1 H, s), 7,23 (1 H, s), 7,27 (1 H, s), 7,37 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,61 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,13 - 8,33 (1 H, m).

### Ejemplo 31

Diclorhidrato de {2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metilideno)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}carbamato de etilo



30

A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió N-(2-cloroacetyl)carbamato de etilo (19 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 3 horas. Se concentró la solución de reacción y se purificó el residuo obtenido por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo = 50/50). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo claro obtenido y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (4,0 mg) como un sólido amarillo claro.

35

40

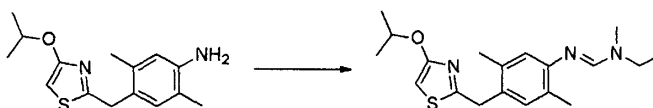
MS(ESI-APCI): 375[M+H]<sup>+</sup>, 373[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>3</sub>) δppm 1,27 - 1,32 (3 H, m), 1,33 - 1,40 (3 H, m), 2,26 - 2,3 (6 H, m), 3,27 (3 H, s ancho), 3,64 - 3,71 (2 H, m), 4,15 - 4,22 (2 H, m), 4,26 (2 H, s), 7,06 (1 H, s ancho), 7,16 (1 H, s ancho), 7,25 (1 H, s), 8,11 - 8,33 (1 H, m).

### Ejemplo 32

N'-(2,5-Dimetil-4-[[4-(propan-2-iloxi)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida

45



50

A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (22 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (20 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (1,0 ml) del compuesto (49 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de



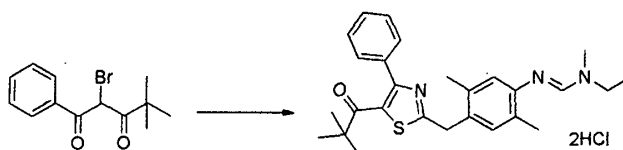
referencia 17-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo = 66/34) y se volvió a purificar después por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (15 mg) como un aceite incoloro.

MS(ESI-APCI): 346[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,35 (6 H, d, J=6,2 Hz), 2,21 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 3,24 - 3,48 (2 H, m), 4,12 (2 H, s), 4,63 (1 H, dt, J=12,1, 6,1 Hz), 5,87 (1 H, s), 6,58 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 7,43 (1 H, s ancho).

### Ejemplo 33

Diclorhidrato de N'-(4-[[5-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



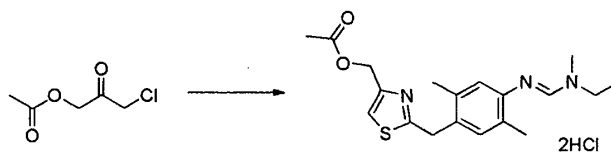
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (25 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-4,4-dimetil-1-fenil-pentano-1,3-diona (27 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0 → 91/9) y se volvió a purificar después (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25). Se añadieron acetato de etilo y una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo al aceite obtenido y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (11 mg) como un sólido incoloro.

MS(ESI-APCI): 448[M+H]<sup>+</sup>, 446[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,13 (9 H, s), 1,23 - 1,27 (3 H, m), 2,29 - 2,33 (6 H, m), 3,21 - 3,30 (3 H, m), 3,63 - 3,63 (2 H, m), 4,43 (2 H, s), 7,22 - 7,26 (1 H, m), 7,34 (1 H, s), 7,39 - 7,49 (5 H, m), 8,27 - 8,44 (1 H, m), 10,65 - 10,84 (1 H, m).

### Ejemplo 34

Diclorhidrato de acetato de {2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}metilo



A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (28 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 1-acetoxi-3-cloroacetona (13 µl) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 75/25). Se añadieron acetato de etilo y una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo al aceite obtenido y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (31 mg) como un sólido incoloro.

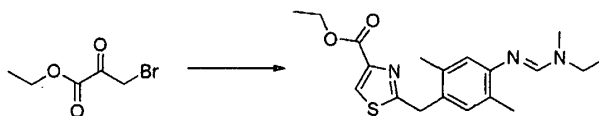
MS(ESI-APCI): 360[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,23 - 1,28 (3 H, m), 2,06 (3 H, s), 2,25 - 2,29 (6 H, m), 3,19 - 3,30 (3 H, m), 3,58 - 3,66 (2 H, m), 4,32 (2 H, s), 5,08 (2 H, s), 7,18 - 7,23 (1 H, m), 7,26 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 8,27 - 8,46 (1 H, m), 10,51 - 10,74 (1 H, m).

**Ejemplo 35**

2-[4-(((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

5



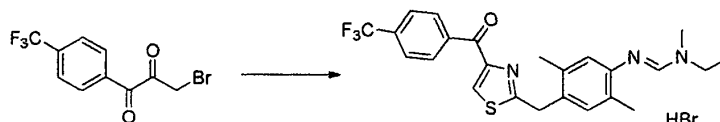
A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (69 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió bromopiruvato de etilo (51 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30), para obtener el compuesto del título (68 mg) como un aceite amarillo.

MS(ESI-APCI): 360[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,41 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,18 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 3,00 (3 H, s), 3,26 - 3,43 (2 H, m), 4,28 (2 H, s), 4,43 (2 H, c, J=7,3 Hz), 6,59 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 7,39 - 7,49 (1 H, m), 8,00 (1 H, s).

**Ejemplo 36**

20 Bromhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]carbonil]-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidofornamida



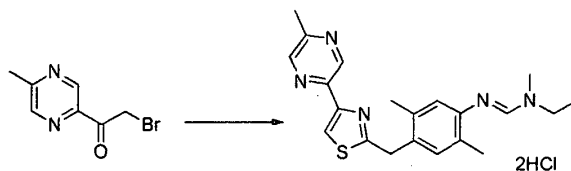
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (43 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (72 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 18 y se agitó el resultado a 80°C durante 3 horas, seguido de reposo para que se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción. Se añadió 2-propanol/éter dietílico (= 1/12) al residuo obtenido y se recogió el sólido depositado por filtración, y se lavó con éter dietílico, para obtener el compuesto del título (48 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 460[M+H]<sup>+</sup>, 458[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,17 - 1,27 (3 H, m), 2,26 (6 H, d, J=6,6 Hz), 3,16 (3 H, s), 3,53 - 3,62 (2 H, m), 4,40 (2 H, s), 7,18 - 7,24 (1 H, m), 7,26 - 7,31 (1 H, m), 7,86 - 7,93 (2 H, m), 8,16 - 8,23 (2 H, m), 8,25 - 8,43 (1 H, m), 8,51 (1 H, s), 10,39 - 10,54 (1 H, m).

**Ejemplo 37**

40 Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(5-metilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidofornamida



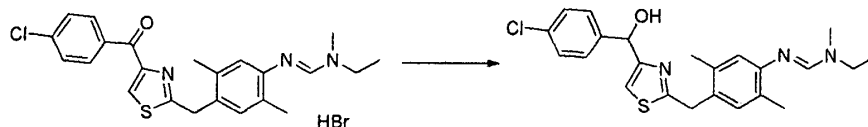
A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (32 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (39 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 19 y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas, seguido de reposo para que se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción. Se añadió 2-propanol/éter dietílico (= 1/12) al residuo obtenido y se recogió el sólido depositado por filtración, y se lavó con éter dietílico. Se purificó el sólido marrón obtenido por LC preparatoria. Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite marrón obtenido (28 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (31 mg) como un sólido marrón.

MS(ESI-APCI): 380[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1,26 (3 H, d,  $J=7,0$  Hz), 2,27 - 2,34 (6 H, m), 2,53 (3 H, s), 3,20 - 3,31 (3 H, m), 3,62 (2 H, s), 4,43 (2 H, s), 7,20 - 7,27 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,27 - 8,47 (1 H, m), 8,57 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,70 - 10,90 (1 H, m).

### 5 Ejemplo 38

N'-[4-({4-[(4-Clorofenil)(hidroxi)metil]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



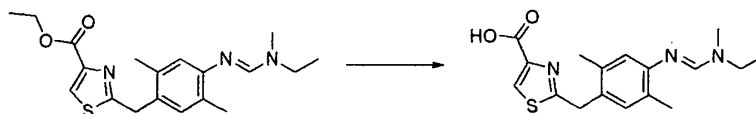
A una solución en metanol (1,0 ml) del compuesto (24 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 27, bajo refrigeración con hielo, se le añadió borohidruro de sodio (1,0 mg) y se agitó el resultado durante 45 minutos bajo refrigeración con hielo, y se agitó después a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (4,0 mg) como un aceite amarillo.

MS(ESI-APCI): 428[M+H]<sup>+</sup>, 426[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ ppm 1,21 (3 H, t,  $J=7,0$  Hz), 2,20 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 3,01 (3 H, s ancho), 3,25 - 3,58 (2 H, m), 4,19 (2 H, s), 5,85 (1 H, s), 6,59 (1 H, s ancho), 6,75 (1 H, s) 6,99 (1 H, s), 7,30 - 7,35 (2 H, m), 7,36 - 7,40 (2 H, m), 7,41 - 7,47 (1 H, m).

### 20 Ejemplo 39

Ácido 2-[4-({(E)-[etil(metil)amino]metiliden}amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



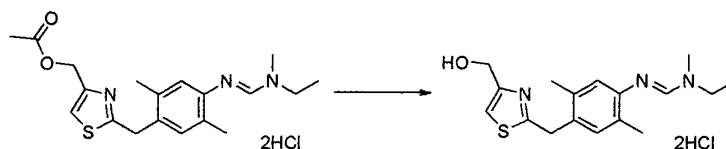
A una solución en agua/tetrahidrofurano 1:1 (2,0 ml) del compuesto (28 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 35, se le añadió hidróxido de litio monohidrato (4,9 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se purificó entonces la capa acuosa usando un adsorbente sintético (HP-20), para obtener el compuesto del título (29 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 332[M+H]<sup>+</sup>, 330[M-H]<sup>-</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_3$ )  $\delta$ ppm 1,23 - 1,35 (3 H, m), 2,13 - 2,33 (6 H, m), 3,21 (3 H, s ancho), 3,52 - 3,63 (2 H, m), 4,29 (2 H, s ancho), 7,00 (1 H, s ancho), 7,19 (1 H, s ancho), 7,82 (1 H, s ancho), 7,91 - 7,99 (1 H, m), 8,00 - 8,13 (1 H, m).

### 35 Ejemplo 40

Diclorhidrato de N-etil-N'-(4-([4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]metil)-2,5-dimetilfenil)-N-metilimidoforamida



A una solución en metanol (1,0 ml) del compuesto (20 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 34, bajo refrigeración con hielo, se le añadió una solución al 28% de metóxido de sodio/metanol (31 mg) y se agitó el resultado durante 2 horas bajo refrigeración con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo al aceite amarillo obtenido y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (13 mg) como un sólido incoloro.

MS(ESI-APCI): 318,2[M+H]<sup>+</sup>.

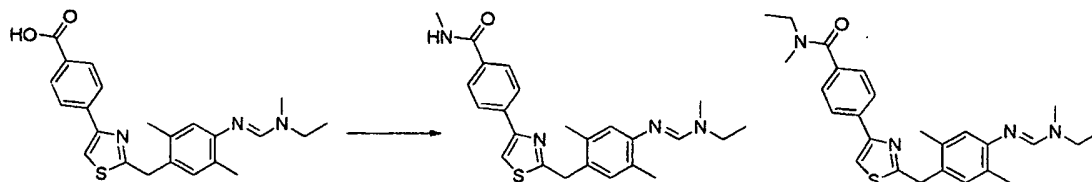
$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1,23 - 1,29 (3 H, m), 2,25 - 2,29 (6 H, m), 3,20 - 3,29 (3 H, m), 3,60 - 3,65 (2 H, m), 4,28 (2 H, s), 4,50 (2 H, s), 7,18 - 7,21 (1 H, m), 7,23 - 7,26 (2 H, m), 8,27 - 8,44 (1 H, m), 10,54 - 10,70 (1 H, m).

**Ejemplo 41**

4-{2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-metilbenzamida

**5 Ejemplo 42**

N-Etil-4-{2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-metilbenzamida



10 A una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto (76 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15, se le añadieron clorhidrato de metilamina (35 mg), WSC·HCl (54 mg), HOBt·H<sub>2</sub>O (43 mg) y trietilamina (80 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol = 91/9) y cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 0/100), y se volvió a purificar después por LC preparatoria, para obtener el compuesto del Ejemplo 41 (10 mg) como un sólido blanco. También se obtuvo el compuesto del Ejemplo 42 (4 mg) como un aceite amarillo claro.

20 Ejemplo 41 MS(ESI-APCI): 421[M+H]<sup>+</sup>, 419[M-H]<sup>-</sup>.

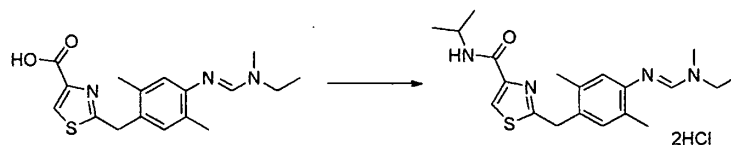
25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 2,24 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 3,00 (3 H, s), 3,04 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,26 - 3,47 (2 H, m), 4,29 (2 H, s), 6,10 - 6,18 (1 H, m), 6,60 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 7,40 (1 H, s), 7,45 (1 H, s ancho), 7,81 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz).

Ejemplo 42 MS(ESI-APCI): 449[M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,26 (3 H, s), 2,19 - 2,30 (6 H, m), 2,91 - 3,14 (6 H, m), 3,25 - 3,64 (4 H, m), 4,29 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 7,35 (1 H, s), 7,45 (3 H, m, J=7,0 Hz), 7,90 - 7,94 (2 H, m).

**Ejemplo 43**

35 Diclorhidrato de 2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida



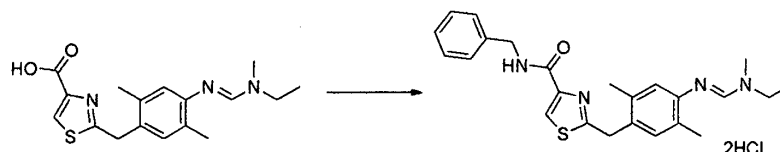
40 A una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto (31 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 39, se le añadieron 2-propilamina (10 μl) y N,N-diisopropiletilamina (80 μl), se le añadió luego HATU (42 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo obtenido y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (18 mg) como una espuma de color amarillo claro.

50 MS(ESI-APCI): 373[M+H]<sup>+</sup>, 371 [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,17 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,22 - 1,30 (3 H, m), 2,23 - 2,31 (6 H, m), 3,20 - 3,29 (3 H, m), 3,59 - 3,67 (2 H, m), 4,03 - 4,13. (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 7,22 - 7,26 (1 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,28 - 8,46 (1 H, m), 10,53 - 10,71 (1 H, m).

**Ejemplo 44**

Diclorhidrato de N-bencil-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



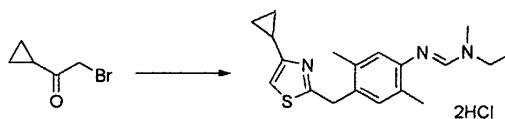
5 A una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto (28 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 39, se le añadieron bencilamina (10  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (70  $\mu$ l), se le añadió luego HATU (38 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0  $\rightarrow$  60/40) y se volvió a purificar después por cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo = 66/34). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite incoloro obtenido (9,0 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (10 mg) como un sólido blanco.

MS(ESI-APCI): 421[M+H]<sup>+</sup>, 419[M-H]<sup>-</sup>.

20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 2,25 - 2,30 (6 H, m), 3,20 - 3,29 (3 H, m), 3,59 - 3,65 (2 H, m), 4,36 (2 H, s), 4,45 (2 H, d, J=6,6 Hz), 7,21 - 7,26 (2 H, m), 7,28 - 7,33 (5 H, m), 8,09 - 8,16 (1 H, m), 8,27 - 8,45 (1 H, m), 8,85 (1 H, t, J=6,2 Hz), 10,53 - 10,70 (1 H, m).

**Ejemplo 45**

25 Diclorhidrato de N'-{4-[(4-ciclopropil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,5-dimetilfenil}-N-etil-N-metilimidoforamida



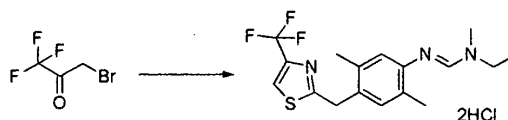
30 A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (26 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-ciclopropilpropan-1-ona (16 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5  $\rightarrow$  70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo obtenido (22 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (25 mg) como un sólido blanco.

MS(ESI-APCI): 328[M+H]<sup>+</sup>.

40 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 0,74 - 0,77 (2 H, m), 0,85 - 0,89 (2 H, m), 1,25 (3 H, c, J=7,3 Hz), 1,99 - 2,05 (1 H, m), 2,24 - 2,29 (6 H, m), 3,21 - 3,29 (3 H, m), 3,60 - 3,64 (2 H, m), 4,23 (2 H, s), 7,07 (1 H, s), 7,18 - 7,21 (1 H, m), 7,22 (1 H, s), 8,23 - 8,45 (1 H, m), 10,62 - 10,82 (1 H, m).

**Ejemplo 46**

45 Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



50 A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (23 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (17 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 8 horas. Se añadió luego una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se agitó el resultado a 80°C durante 6 horas.

Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 97/3 → 80/20). Se

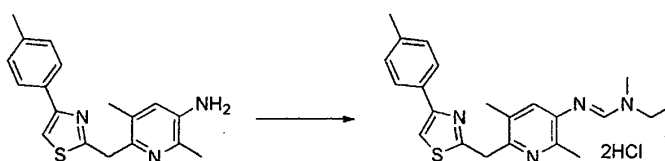
añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo obtenido (15 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (17 mg) como una espuma de color amarillo claro.

MS(ESI-APCI): 356[M+H]<sup>+</sup>, 354[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 2,24 - 2,31 (6 H, m), 3,21 - 3,29 (3 H, m), 3,57 - 3,69 (2 H, m), 4,41 (2 H, s), 7,19 - 7,25 (1 H, m), 7,29 (1 H, s), 8,25 - 8,47 (2 H, m), 10,61 - 10,84 (1 H, m).

#### Ejemplo de referencia 47

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-6-[[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]piridin-3-il)-N-etil-N-metilimidoforamida



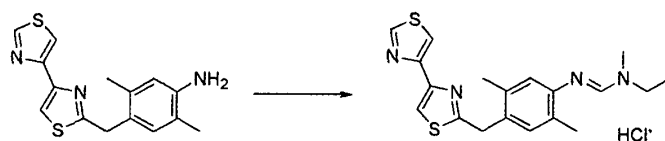
A una solución en cloroformo (0,5 ml) de N-etil-N-metilformamida (11 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (10 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (0,5 ml) del compuesto (25 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 20-7 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 50/50), para obtener el compuesto del título (22 mg) como un aceite amarillo.

MS(ESI-APCI): 379[M+H]<sup>+</sup>, 401[M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,20 - 1,24 (3 H, m), 2,28 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 2,51 (3 H, s), 3,02 (3 H, s), 3,28 - 3,38 (2 H, m), 4,52 (2 H, s), 6,83 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,25 (1 H, s), 7,41 - 7,50 (1 H, m), 7,77 (2 H, d, J=7,8 Hz).

#### Ejemplo 48

Clorhidrato de N'-[4-(4,4'-bi-1,3-tiazol-2-ilmetil)-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



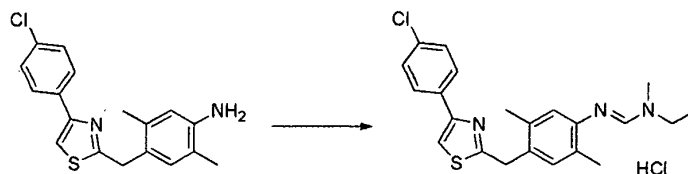
A una solución en éter etílico (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (40 mg), a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de fosforilo (30 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se retiró la capa superior de la mezcla de reacción. Se añadió éter etílico a la capa inferior y se retiró la capa superior. Se repitió esta operación tres veces. Se añadieron éter etílico (1 ml) y el compuesto (50 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 21-4 al aceite obtenido a temperatura ambiente y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas y 20 minutos en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante 2 horas y 15 minutos bajo calentamiento a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se dejó durante la noche. Se añadió agua y se ajustó el resultado a pH 9 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1). Se añadieron acetato de etilo (1 ml), una solución de 4,9 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (0,1 ml) y etanol y se destiló el solvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (35 mg) como un sólido marrón claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,22 - 1,30 (3 H, m), 2,31 (6 H, s), 3,23 - 3,30 (3 H, m), 3,54 - 3,76 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 7,22 - 7,27 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, J=2,0 Hz), 8,26 - 8,47 (1 H, m), 9,18 (1 H, d, J=2,0 Hz), 10,80 - 11,04 (1 H, m).

**Ejemplo 49**

Clorhidrato de N'-(4-[[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida

5



10

15

20

25

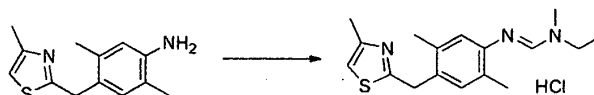
A una solución en piridina (1,0 ml) del compuesto (0,10 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 22, a temperatura ambiente, se le añadieron N-etil-N-metilformamida (70  $\mu$ l) y cloruro de mesilo (30  $\mu$ l) y se agitó el resultado a una temperatura de 60 a 70°C durante 1,5 horas. Se añadió cloruro de mesilo (30  $\mu$ l) a la mezcla de reacción y se agitó el resultado a una temperatura de 70 a 80°C durante 20 minutos. Se añadieron N-etil-N-metilformamida (0,14 ml) y cloruro de mesilo (0,12 ml) y se agitó el resultado a la misma temperatura que antes durante 2 horas y 10 minutos. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se añadieron agua y éter etílico (20 ml) al residuo y se ajustó el resultado a pH 8 con bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se ajustó la capa acuosa a pH 9 con carbonato de potasio, seguido de extracción con éter etílico. Se combinaron la

capa orgánica y el extracto, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida. Se añadieron éter etílico, cloruro de hidrógeno a 4 mol/l en dioxano (0,15 ml) y acetato de etilo al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración. Se añadieron agua y éter etílico y se saturó la capa acuosa con carbonato de potasio. Se separó la capa orgánica y se sometió la capa acuosa a extracción con éter etílico. Se combinaron la capa orgánica y el extracto. Se añadieron sulfato de magnesio anhidro y carbón activo (20 mg) y se dejó el resultado durante 30 minutos. Se filtró el material insoluble y se destiló el solvente a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de hidrógeno a 4 mol/l en dioxano (0,15 ml) al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (65 mg) como un sólido marrón.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,21 - 1,29 (3 H, m), 2,28 - 2,35 (6 H, m), 3,21 - 3,31 (3 H, m), 3,53 - 3,80 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 7,22 - 7,25 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,47 - 7,54 (2 H, m), 7,92 - 7,98 (2 H, m), 8,03 (1 H, s), 8,28 - 8,46 (1 H, m), 10,65 - 10,83 (1 H, m).

**Ejemplo 50**

30 Clorhidrato de N'-{2,5-dimetil-4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]fenil}-N-etil-N-metilimidoforamida



35

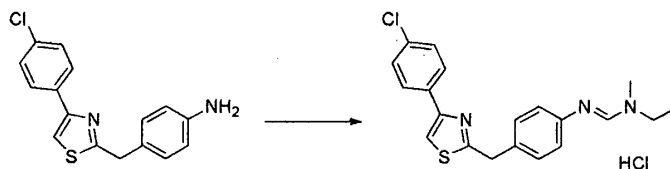
Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 23.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,21 - 1,30 (3 H, m), 2,22 - 2,34 (9 H, m), 3,20 - 3,29 (3 H, m), 3,55 - 4,00 (2 H, m), 4,27 (2 H, s), 7,10 (1 H, s), 7,17 - 7,22 (1 H, m), 7,23 (1 H, s), 8,26 - 8,45 (1 H, m), 10,65 - 10,84 (1 H, m).

**Ejemplo 51**

40

Clorhidrato de N'-(4-[[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



45

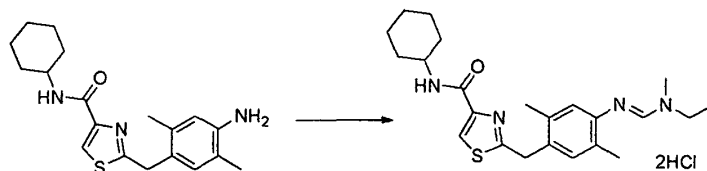
Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 24.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ - $D_2O$ )  $\delta$  ppm 1,21 - 1,31 (3 H, m), 3,19 - 3,34 (3 H, m), 3,55 - 3,80 (2 H, m), 4,41 (2 H, s), 7,40 - 7,54 (6 H, m), 7,90 - 8,00 (2 H, m), 8,01 (1 H, s), 8,57 - 8,73 (1 H, m).

**Ejemplo 52**

Diclorhidrato de N-ciclohexil-2-[[5-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-3,6-dimetilpiridin-2-il]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida

5



A una solución en cloroformo (2,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (38 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (40  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (4,0 ml) del compuesto (99 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 25-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5  $\rightarrow$  50/50). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) de la espuma de color naranja obtenida (63 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (70 mg) como un sólido blanco.

10

15

MS(ESI-APCI): 413[M+H]<sup>+</sup>, 411[M-H]<sup>-</sup>.

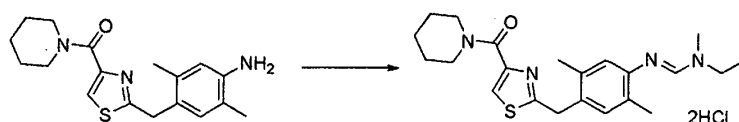
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,08 - 1,43 (8 H, m), 1,54 - 1,83 (5 H, m), 2,22 - 2,34 (6 H, m), 3,19 - 3,31 (3 H, m), 3,60 - 3,66 (2 H, m), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 7,22 - 7,27 (1 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,93 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,27 - 8,47 (1 H, m), 10,57 - 10,75 (1 H, m).

20

**Ejemplo 53**

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-6-[[4-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil]piridin-3-il)-N-etil-N-metilimidoforamida

25



30

A una solución en cloroformo (2,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (35 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (30  $\mu$ l) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (3,0 ml) del compuesto (88 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 26-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5  $\rightarrow$  50/50). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo claro obtenido (58 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (57 mg) como una espuma de color amarillo claro.

35

40

MS(ESI-APCI): 399[M+H]<sup>+</sup>, 397[M-H]<sup>-</sup>.

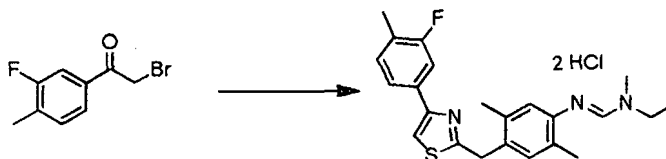
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1,22 - 1,28 (3 H, m), 1,45 - 1,56 (4 H, m), 1,59 - 1,65 (2 H, m), 2,28 (6 H, s), 3,19 - 3,28 (3 H, m), 3,47 - 3,57 (4 H, m), 3,58 - 3,68 (2 H, m), 4,35 (2 H, s), 7,20 (1 H, s ancho), 7,26 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 8,24 - 8,46 (1 H, m), 10,60 - 10,83 (1 H, m).

45



**Ejemplo 54**

Diclorhidrato de N-etil-N'-(4-[[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-metilimidoforamida



5

A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etanona (26 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite marrón obtenido (39 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (46 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):396[M+H]<sup>+</sup>.

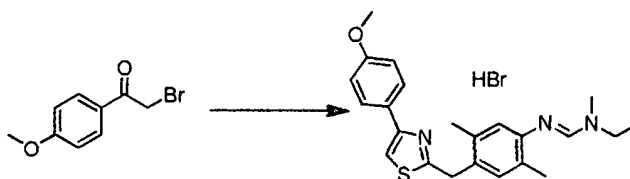
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,26 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,23 - 2,34 (9 H, m), 3,20 - 3,30 (3 H, m), 3,60 - 3,68 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 7,20 - 7,37 (3 H, m), 7,63 - 7,70 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 8,27 - 8,44 (1 H, m), 10,61 - 10,79 (1 H, m).

20

**Ejemplo 55**

Bromhidrato de N-etil-N'-(4-[[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-metilimidoforamida

25



A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (26 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (27 mg) como un sólido blanco.

MS(ESI-APCI):394[M+H]<sup>+</sup>.

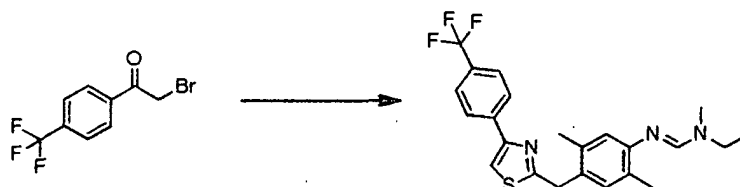
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,21 - 1,28 (3 H, m), 2,24 - 2,34 (6 H, m), 3,18 (3 H, s ancho), 3,57 - 3,64 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 4,36 (2 H, s), 6,95 - 7,02 (2 H, m), 7,20 (1 H, s ancho), 7,28 (1 H, s ancho), 7,77 (1 H, s), 7,81 - 7,88 (2 H, m), 8,24 - 8,43 (1 H, m), 10,47 (1 H, s ancho).

35

**Ejemplo 56**

N'-[2,5-Dimetil-4-((4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]metil)fenil)]-N-etil-N-metilimidoforamida

40



A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]etanona (30 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 45 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo

45

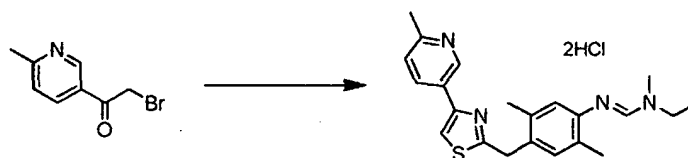
obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 70/30), para obtener el compuesto del título (35 mg) como un sólido amarillo.

MS(ESI-APCI):432[M+H]<sup>+</sup>,430[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 2,22 - 2,29 (6 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,25 - 3,43 (2 H, m), 4,29 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 7,38 - 7,48 (2 H, m), 7,66 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,00 (2 H, d, J=8,3 Hz).

### Ejemplo 57

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidofórmamida



A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (24 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 27 y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 50/50). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite amarillo obtenido (38 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (45 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):379[M+H]<sup>+</sup>,377[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,19 - 1,29 (3 H, m), 2,31 (6 H, s), 2,76 (3 H, s), 3,21 - 3,31 (3 H, m), 3,69 - 3,78 (2 H, m), 4,43 (2 H, s), 7,21 - 7,28 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,95 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,25 - 8,50 (2 H, m), 8,87 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,17 (1 H, d, J=1,7 Hz), 10,87 - 11,12 (1 H, m).

### Ejemplo 58

Bromhidrato de N'-(4-[[4-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidofórmamida



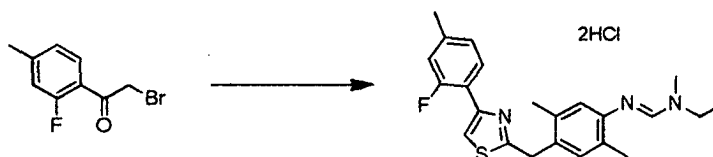
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (28 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 28 y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (41 mg) como un sólido amarillo.

MS(ESI-APCI):414[M+H]<sup>+</sup>,412[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,22 - 1,30 (3 H, m), 2,25 - 2,36 (9 H, m), 3,19 (3 H, s ancho), 3,54 - 3,68 (2 H, m), 4,35 - 4,91 (2 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,24 - 7,36 (1 H, m), 7,36 - 7,43 (1 H, m), 7,50 (1 H, s), 7,71 - 7,88 (1 H, m), 8,28 - 8,50 (1 H, m), 10,49 (1 H, s ancho).

### Ejemplo 59

Diclorhidrato de N-etil-N'-(4-[[4-(2-fluoro-4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-metilimidofórmamida



A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia

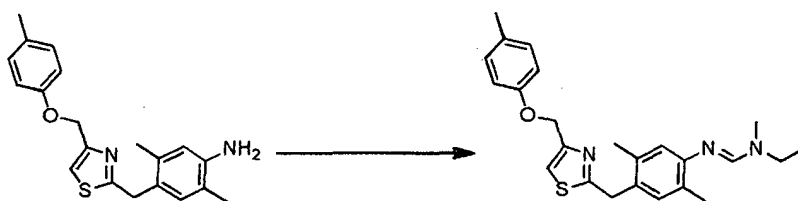
1-5, se le añadió el compuesto (26 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 29 y se agitó el resultado a 80°C durante 1,5 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite naranja obtenido (33 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (36 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):396[M+H].<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,25 (3 H, t, J=6,7 Hz), 2,24 - 2,37 (9 H, m), 3,19 - 3,31 (3 H, m), 3,62 - 3,71 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 7,07 - 7,25 (3 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, J=2,1 Hz), 7,96 (1 H, t, J=8,3 Hz), 8,28 - 8,45 (1 H, m), 10,60 - 10,77 (1 H, m).

### 15 Ejemplo 60

N'-[2,5-Dimetil-4-({4-[(4-metilfenoxi)metil]-1,3-tiazol-2-il}metil)fenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



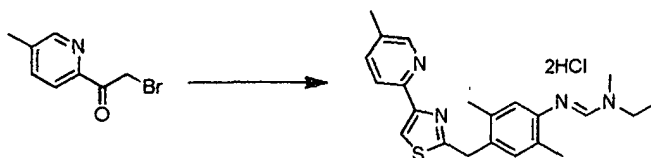
A una solución en cloroformo (0,5 ml) de N-etil-N-metilformamida (8,2 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (7,1 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (0,5 ml) del compuesto (20 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 30-5 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 100/0 → 91/9) y se volvió a purificar después por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34), para obtener el compuesto del título (6,5 mg) como un aceite incoloro.

MS(ESI-APCI):408[M+H].<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,19 - 2,26 (6 H, m), 2,29 (3 H, s), 3,01 (3 H, s ancho), 3,27 - 3,43 (2 H, m), 4,24 (2 H, s), 5,15 (2 H, s), 6,60 (1 H, s ancho), 6,89 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,02 (1 H, s), 7,08 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,12 (1 H, s), 7,44 (1 H, s ancho).

### 35 Ejemplo 61

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(5-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-(5-metilpiridin-2-il)etanona (24 mg) obtenida mediante el método descrito en el documento de patente (WO2008/116665) y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 90/10 → 70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite naranja obtenido (35 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (40 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):379[M+H].<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,26 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,28 - 2,33 (6 H, m), 2,37 (3 H, s), 3,20 - 3,31 (3 H, m), 3,62 - 3,70 (2 H, m), 4,42 (2 H, s), 7,21 - 7,26 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,83 - 7,93 (1 H, m), 8,00 - 8,10 (1 H, m), 8,25 (1 H, s ancho), 8,43 (1 H, d, J=12,8 Hz), 8,50 (1 H, s), 10,56-10,87(1 H, m).

### 5 Ejemplo 62

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(5-metilpirimidin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



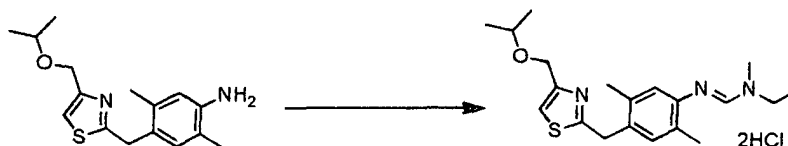
10 A una solución en cloroformo (0,50 ml) de N-etil-N-metilformamida (16 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (20 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (2,0 ml) del compuesto (39 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 31-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 80/20). Se añadió acetato de etilo (0,5 ml) al aceite amarillo claro obtenido, se añadió luego una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (14 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):380[M+H]<sup>+</sup>,402[M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,19 - 1,30 (3 H, m), 2,31 (9 H, s ancho), 3,18 - 3,30 (3 H, m), 3,57 - 3,69 (2 H, m), 4,41 (2 H, s), 7,20 - 7,25 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 8,25 - 8,48 (2 H, m), 8,71 (2 H, s), 10,61 - 10,83 (1 H, m).

### 25 Ejemplo 63

Diclorhidrato de N'-[2,5-dimetil-4-((4-[(propan-2-iloxi)metil]-1,3-tiazol-2-il)metil]fenil]-N-etil-N-metilimidoforamida



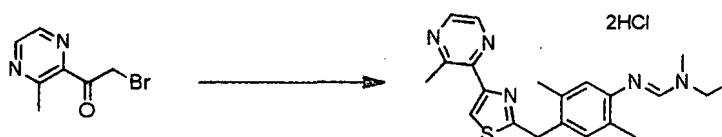
30 A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (35 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (30 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (1,0 ml) del compuesto (73 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 32-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34). Se añadió acetato de etilo (0,50 ml) al aceite amarillo obtenido, se añadió luego una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) y se concentró el resultado después a presión reducida, para obtener el compuesto del título (70 mg) como una espuma incolora.

MS(ESI-APCI):360[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,12 (6 H, d, J=6,2 Hz), 1,22 - 1,29 (3 H, m), 2,22 - 2,30 (6 H, m), 3,20 - 3,30 (3 H, m), 3,58 - 3,70 (3 H, m), 4,30 (2 H, s), 4,47 (2 H, s), 7,17 - 7,22 (1 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,34 (1 H, s), 8,25 - 8,46 (1 H, m), 10,60 - 10,82 (1 H, m).

### 45 Ejemplo 64

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(3-metilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



50

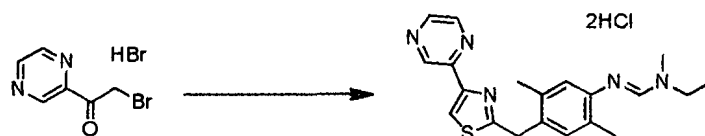
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (25 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (38 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 33 y se agitó el resultado a 80°C durante 45 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml)-metanol (0,5 ml) del aceite amarillo obtenido (35 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (41 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):380[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,21 - 1,29 (3 H, m), 2,26 - 2,34 (6 H, m), 2,76 (3 H, s), 3,14 - 3,24 (3 H, m), 3,58 - 3,67 (2 H, m), 4,43 (2 H, s), 7,21 - 7,24 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,26 - 8,44 (1 H, m), 8,49 - 8,54 (2 H, m), 10,63 - 10,81 (1 H, m).

### Ejemplo 65

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



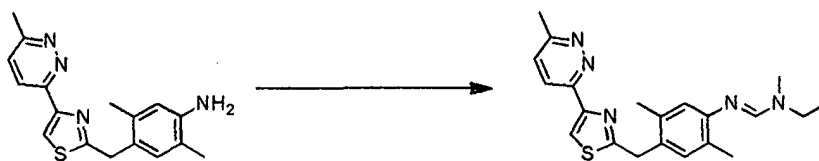
A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió bromhidrato de 2-bromo-1-(pirazin-2-il)etanona (32 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 60/40). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml)-metanol (0,5 ml) del aceite amarillo obtenido (30 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (35 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):366[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,26 (3 H, t, J=6,7 Hz), 2,28 - 2,35 (6 H, m), 3,19 - 3,31 (3 H, m), 3,56 - 3,68 (2 H, m), 4,45 (2 H, s), 7,23 - 7,26 (1 H, m), 7,33 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,29 - 8,47 (1 H, m), 8,62 (1 H, d, J=2,5 Hz), 8,66 - 8,70 (1 H, m), 9,21 (1 H, d, J=1,2 Hz), 10,58 - 10,77 (1 H, m).

### Ejemplo 66

N'-(2,5-Dimetil-4-[[4-(6-metilpiridazin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



A una solución en cloroformo (1,0 ml) de N-etil-N-metilformamida (31 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (30 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (4,0 ml) del compuesto (73 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 34-3 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 70/30), para obtener el compuesto del título (47 mg) como un sólido amarillo claro.

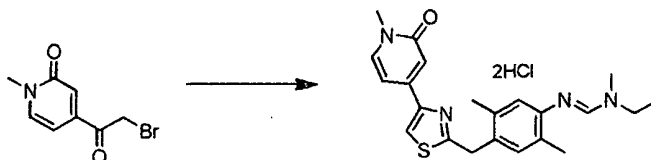
MS(ESI-APCI):380[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,22 - 2,27 (6 H, m), 2,74 (3 H, s), 3,00 (3 H, s), 3,23 - 3,47 (2 H, m), 4,29 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,38 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,45 (1 H, s ancho), 8,16 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,18 (1 H, s).

**Ejemplo 67**

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-

5



A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (25 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (85 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 35 y se agitó el resultado a 90°C durante 3 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 99/1 → 83/17) y cromatografía preparatoria en capa fina de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol = 10/1), y se volvió a purificar después por LC preparatoria. Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) de la espuma marrón clara obtenida (26 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (24 mg) como un sólido blanco.

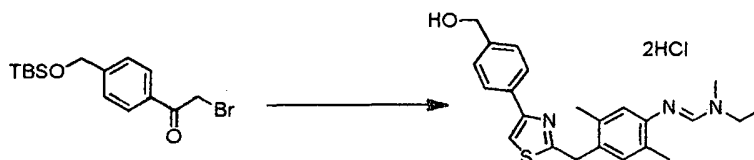
MS(ESI-APCI):395[M+H]<sup>+</sup>,393[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,25 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,24 - 2,34 (6 H, m), 3,17 - 3,31 (3 H, m), 3,43 (3 H, s), 3,61 - 3,66 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 6,74 (1 H, dd, J=7,0, 2,1 Hz), 6,91 (1 H, d, J=2,1 Hz), 7,18 - 7,25 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, J=7,0Hz), 8,24 (1 H, s), 8,28 - 8,46 (1 H, m), 10,58 - 10,73 (1 H, m).

**Ejemplo 68**

25

Diclorhidrato de N-etil-N'-[4-([4-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,5-dimetilfenil]-N-metilimidoforamida



A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (60 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (141 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 36 y se agitó el resultado a 80°C durante 90 minutos. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 0/100 y luego cloroformo/metanol = 92/8). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (1,0 ml)-metanol (1,0 ml) del aceite amarillo obtenido (104 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (78 mg) como un sólido amarillo claro.

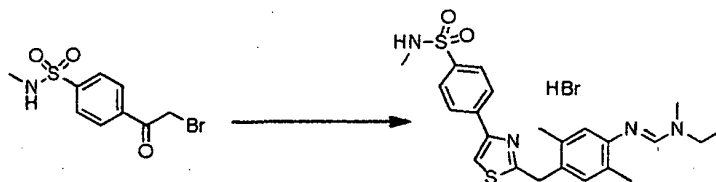
MS(ESI-APCI):394[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,19 - 1,29 (3 H, m), 2,27 - 2,35 (6 H, m), 3,15 - 3,37 (3 H, m), 3,58 - 3,69 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 4,52 (2 H, s), 7,18 - 7,26 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,37 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,82 - 7,92 (3 H, m), 8,25 - 8,47 (1 H, m), 10,63 - 10,85 (1 H, m).

**Ejemplo 69**

Bromhidrato de 4-{2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-metilbencenosulfonamida

5



10

A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 4-(bromoacetil)-N-metilbencenosulfonamida (57 mg) obtenida mediante el método descrito en el documento de patente (U.S. 2007/0049620) y se agitó el resultado a 80°C durante 3 horas. Se recogió el sólido depositado por filtración, para obtener el compuesto del título (40 mg) como un sólido amarillo claro.

MS(ESI-APCI):457[M+H]<sup>+</sup>.

15

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,20 - 1,29 (3 H, m), 2,24 - 2,34 (6 H, m), 2,43 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,14 - 3,29 (3 H, m), 3,55 - 3,66 (2 H, m), 4,41 (2 H, s), 7,23 (1 H, s ancho), 7,30 (1 H, s ancho), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 7,83 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,14 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,26 - 8,48 (1 H, m).

**Ejemplo 70**

20

Diclorhidrato de N-[2,5-dimetil-4-((4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3-tiazol-2-il)metil)fenil]-N-etil-N-metilimidofornamida



25

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 1-metilpiperazina (12 μl) y N,N-diisopropiletilamina (87 μl), se le añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 0/100). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2,0 ml) a una solución en acetato de etilo (2,0 ml) del aceite amarillo claro obtenido (29 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió éter dietílico (4,0 ml) y se recogió el sólido gomoso depositado por filtración y se secó, para obtener el compuesto del título (27 mg) como un sólido amarillo claro.

30

MS(ESI-APCI):414[M+H]<sup>+</sup>.

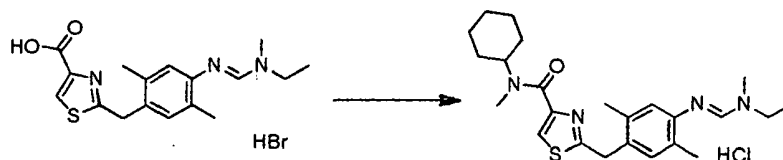
35

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,22 - 1,28 (3 H, m), 2,24 - 2,33 (6 H, m), 2,74 - 2,81 (3 H, m), 2,98 - 3,09 (2 H, m), 3,21 - 3,31 (3 H, m), 3,36 - 3,49 (2 H, m), 3,54 - 3,68 (4 H, m), 4,37 (2 H, s), 4,46 - 4,55 (2 H, m), 7,19 - 7,24 (1 H, m), 7,27 (1 H, s), 8,06 - 8,11 (1 H, m), 8,27 - 8,45 (1 H, m), 10,80 - 11,01 (1 H, m), 11,23 (1 H, s ancho).

**Ejemplo 71**

40

Clorhidrato de N-ciclohexil-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida



45

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron N-metilciclohexanamina (14 μl) y N,N-diisopropiletilamina (87 μl), se le añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido

50

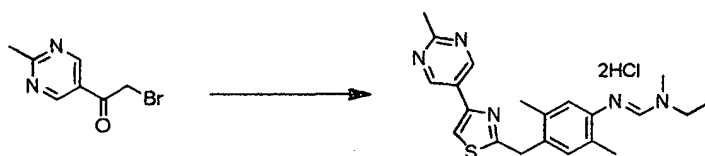
por LC preparatoria. Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2,0 ml) a una solución en acetato de etilo (2,0 ml) del aceite amarillo obtenido (34 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido gomoso depositado por filtración y se secó, para obtener el compuesto del título (33 mg) como una espuma de color amarillo claro.

5 MS(ESI-APCI):427[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 0,96 - 1,14 (2 H, m), 1,21 - 1,28 (3 H, m), 1,29 - 1,83 (8 H, m), 2,23 - 2,30 (6 H, m), 2,80 - 2,92 (3 H, m), 3,20 - 3,29 (3 H, m), 3,57 - 4,30 (3 H, m), 4,36 (2 H, s), 7,17 - 7,30 (2 H, m), 7,85 (1 H, s), 8,24 - 8,45 (1 H, m), 10,59 - 10,79 (1 H, m).

## 10 Ejemplo 72

Diclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(2-metilpirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



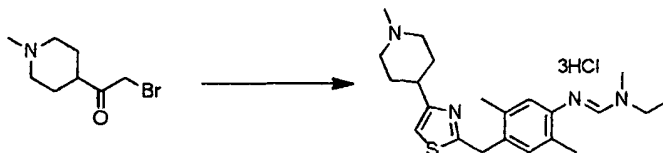
15 A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (34 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (28 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 38-3 y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del sólido amarillo claro obtenido (31 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (33 mg) como un sólido blanco.

20 MS(ESI-APCI):380[M+H]<sup>+</sup>,378[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,21 - 1,29 (3 H, m), 2,27 - 2,34 (6 H, m), 2,66 (3 H, s), 3,19 - 3,30 (3 H, m), 3,58 - 3,64 (2 H, m), 4,42 (2 H, s), 7,21 - 7,25 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,27 - 8,45 (1 H, m), 9,19 (2 H, s), 10,62 - 10,81 (1 H, m).

## 30 Ejemplo 73

Triclorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



35 A una solución en 2-propanol (2,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-(1-metilpiperidin-4-il)etanona (50 mg) obtenida mediante el método descrito en el documento de patente (U.S. 2007/0049620) y se agitó el resultado a 80°C durante 2 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 95/5 → 70/30). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (0,5 ml) del aceite naranja obtenido (30 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, para obtener el compuesto del título (38 mg) como un sólido amarillo claro.

40 MS(ESI-APCI):385[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,25 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,81 - 1,93 (2 H, m), 2,09 - 2,18 (2 H, m), 2,22 - 2,30 (6 H, m), 2,75 (3 H, d, J=4,5 Hz), 2,85 - 3,09 (4 H, m), 3,21 - 3,30 (3 H, m), 3,57 - 3,68 (3 H, m), 4,29 (2 H, s), 7,16 - 7,27 (2 H, m), 8,22 - 8,44 (2 H, m), 10,07 - 10,33 (1 H, m), 10,62 - 10,82 (1 H, m).

50



**Ejemplo 74**

N-Ciclopentil-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



5

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron ciclopentanamina (11  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l), se le añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (36 mg) como un aceite amarillo claro.

10

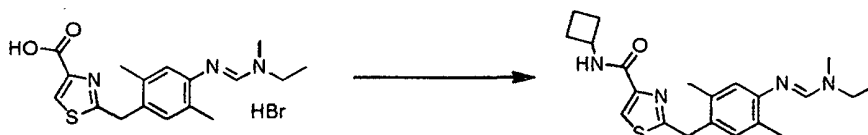
MS(ESI-APCI):399[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,49 - 1,82 (6 H, m), 2,02 - 2,13 (2 H, m), 2,18 - 2,26 (6 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,22 - 3,47 (2 H, m), 4,19 (2 H, s), 4,33 - 4,43 (1 H, m), 6,60 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 7,29 (1 H, s ancho), 7,39 - 7,49 (1 H, m), 7,89 (1 H, s).

15

**Ejemplo 75**

N-Ciclobutil-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



20

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron ciclobutanamina (9,3  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l), se le añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (32 mg) como un aceite incoloro.

25

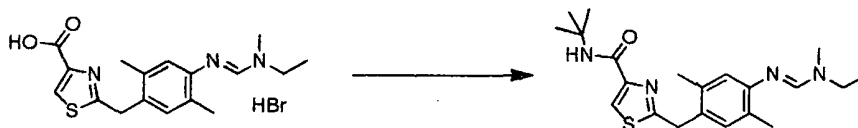
MS(ESI-APCI):385[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,73 - 1,82 (2 H, m), 1,98 - 2,09 (2 H, m), 2,17 - 2,26 (6 H, m), 2,36 - 2,46 (2 H, m), 3,00 (3 H, s ancho), 3,23 - 3,44 (2 H, m), 4,20 (2 H, s), 4,53 - 4,62 (1 H, m), 6,60 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 7,40 - 7,48 (2 H, m), 7,89 (1 H, s).

30

**Ejemplo 76**

N-Terc-butil-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



35

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 2-metilpropan-2-amina (12  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l), se le añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (32 mg) como un aceite incoloro.

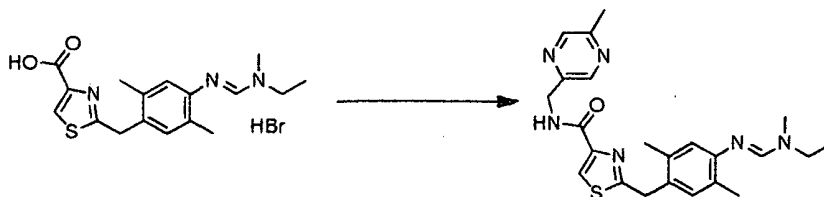
40

MS(ESI-APCI):387[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (9 H, s), 2,17 - 2,25 (6 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,19 - 3,48 (2 H, m), 4,18 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 7,43 (1 H, s ancho), 7,85 (1 H, s).

**Ejemplo 77**

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



5

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina (12  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l), se añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (22 mg) como un aceite amarillo claro.

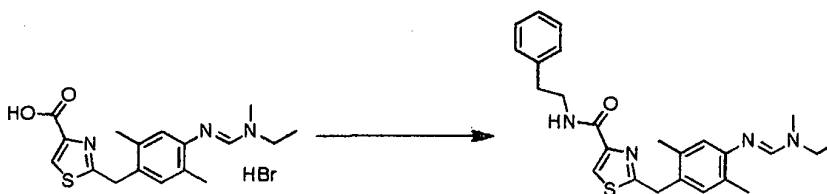
MS(ESI-APCI):437[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,16 - 1,24 (3 H, m), 2,16 - 2,26 (6 H, m), 2,57 (3 H, s), 3,00 (3 H, s ancho), 3,20 - 3,49 (2 H, m), 4,20 (2 H, s), 4,76 (2 H, d, J=5,8 Hz), 6,58 - 6,64 (1 H, m), 6,99 (1 H, s), 7,42 - 7,47 (1 H, m), 7,95 (1 H, s), 8,05 - 8,10 (1 H, m), 8,43 (1 H, s), 8,56 (1 H, s).

15

**Ejemplo 78**

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-(2-feniletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



20

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 2-feniletanamina (14  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l), se añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (39 mg) como un aceite amarillo claro.

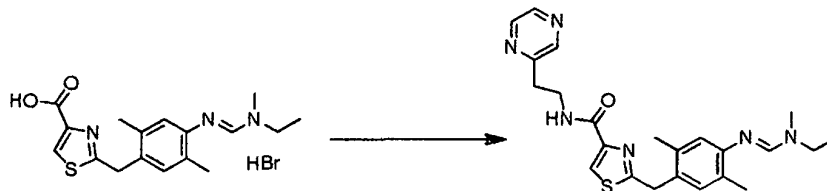
MS(ESI-APCI):435[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 2,18 - 2,25 (6 H, m), 2,94 (2 H, t, J=7,4 Hz), 3,00 (3 H, s), 3,24 - 3,44 (2 H, m), 3,66 - 3,72 (2 H, m), 4,17 (2 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,98 (1 H, s), 7,21 - 7,26 (3 H, m), 7,28 - 7,35 (2 H, m), 7,38 - 7,47 (2 H, m), 7,91 (1 H, s).

30

**Ejemplo 79**

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-[2-(pirazin-2-il)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



35

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 2-(pirazin-2-il)etanamina (12  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l), se añadió luego HATU (45 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (48 mg) como un aceite amarillo claro.

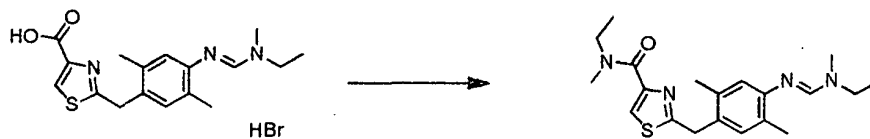
MS(ESI-APCI):437[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ ppm 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,15 - 2,26 (6 H, m), 3,00 (3 H, s ancho), 3,16 (2 H, t, J=6,6 Hz), 3,24 - 3,44 (2 H, m), 3,89 (2 H, c, J=6,6 Hz), 4,17 (2 H, s), 6,59 (1 H, s ancho), 6,98 (1 H, s), 7,43 (1 H, s ancho), 7,71 - 7,78 (1 H, m), 7,91 (1 H, s), 8,41 - 8,56 (3 H, m).

45

**Ejemplo 80**

N-Etil-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida



5

A una solución en 1-metil-2-pirrolidona (2,0 ml) del compuesto (41 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (21 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió entonces pirazin-2-amina (14 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora, luego a 100°C durante 3,5 horas, luego durante la noche a temperatura ambiente y luego a 100°C durante 7,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (2,5 mg) como un aceite amarillo claro.

10

15

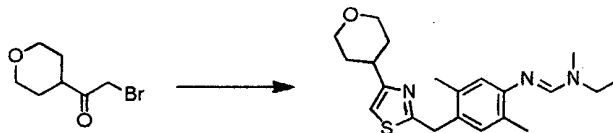
MS(ESI-APCI):373[M+H]+.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,15 - 1,25 (6 H, m), 2,17 - 2,24 (6 H, m), 2,99 (3 H, s), 3,01 - 3,24 (3 H, m), 3,25 - 3,69 (4 H, m), 4,22 (2 H, s), 6,58 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 7,43 (1 H, s ancho), 7,67 (1 H, s).

**Ejemplo 81**

20

N-(2,5-Dimetil-4-[[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etil-N-metilimidofornamida



25

A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió 2-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanonona (56 mg) y se agitó el resultado a 80°C durante 2,5 horas. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 99/1 → 90/10), para obtener el compuesto del título (36 mg) como un aceite amarillo.

30

MS(ESI-APCI):372[M+H]+.

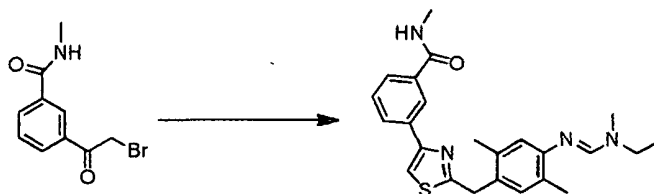
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,17 - 1,25 (3 H, m), 1,73 - 1,82 (2 H, m), 1,96 - 2,02 (2 H, m), 2,16 - 2,26 (6 H, m), 2,93 - 3,04 (4 H, m), 3,23 - 3,44 (2 H, m), 3,49 - 3,57 (2 H, m), 4,02 - 4,09 (2 H, m), 4,20 (2 H, s), 6,59 (1 H, s ancho), 6,70 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 7,43 (1 H, s ancho).

35

**Ejemplo 82**

40

3-{2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-metilbenzamida



A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (65 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 39 y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 65/35 → 12/88), para obtener el compuesto del título (40 mg) como un aceite de color rosa claro.

45

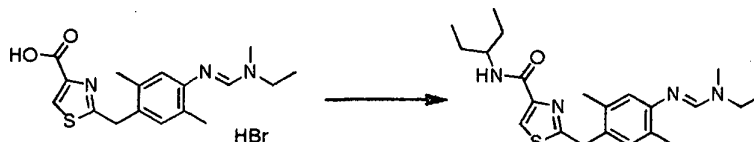
50

MS(ESI-APCI):421[M+H]+.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,17 - 1,29 (3 H, m), 2,25 (6 H, s), 2,96 - 3,10 (6 H, m), 3,28 - 3,48 (2 H, m), 4,29 (2 H, s), 6,27 (1 H, s ancho), 6,63 (1 H, s ancho), 7,05 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,42 - 7,52 (2 H, m), 7,75 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,97 - 8,03 (1 H, m), 8,27 (1 H, s).

### 5 Ejemplo 83

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-(pentan-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida



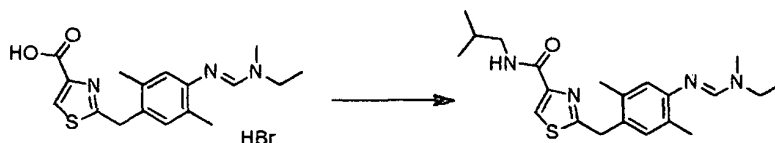
10 A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (40 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron pentan-3-amina (12 μl) y N,N-diisopropiletilamina (85 μl), se añadió luego HATU (44 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (39 mg) como un aceite amarillo claro.

15 MS(ESI-APCI):401 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 0,96 (6 H, t, J=7,4 Hz), 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,45 - 1,73 (4 H, m), 2,18 - 2,26 (6 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,20 - 3,46 (2 H, m), 3,90 - 4,02 (1 H, m), 4,20 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 7,09 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,45 (1 H, s ancho), 7,90 (1 H, s).

### 20 Ejemplo 84

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



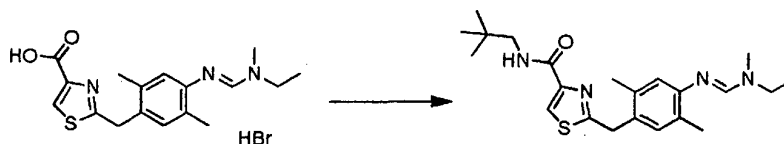
25 A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (40 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 2-metilpropan-1-amina (11 μl) y N,N-diisopropiletilamina (85 μl), se añadió luego HATU (44 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (32 mg) como un aceite amarillo claro.

30 MS(ESI-APCI):387[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 0,99 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,17 - 1,24 (3 H, m), 1,86 - 1,95 (1 H, m), 2,18 - 2,27 (6 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,27 (2 H, t, J=6,6 Hz), 3,31 - 3,44 (2 H, m), 4,20 (2 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 7,37 - 7,48 (2 H, m), 7,90 (1 H, s).

### 35 Ejemplo 85

N-(2,2-Dimetilpropil)-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



40 A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (40 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 2,2-dimetilpropan-1-amina (12 μl) y N,N-diisopropiletilamina (85 μl), se añadió luego HATU (44 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (42 mg) como un aceite amarillo claro.

45 MS(ESI-APCI):401 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 0,99 (9 H, s), 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,19 - 2,26 (6 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,25 (2 H, d, J=6,6 Hz), 3,29 - 3,47 (2 H, m), 4,20 (2 H, s), 6,59 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 7,40 - 7,51 (2 H, m), 7,90 (1 H, s).

**Ejemplo 86**

2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-(2-metilbutan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida



5

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto (40 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 37, se le añadieron 2-metilbutan-2-amina (12  $\mu$ l) y N,N-diisopropiletilamina (85  $\mu$ l), se añadió luego HATU (44 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (40 mg) como un aceite amarillo claro.

10

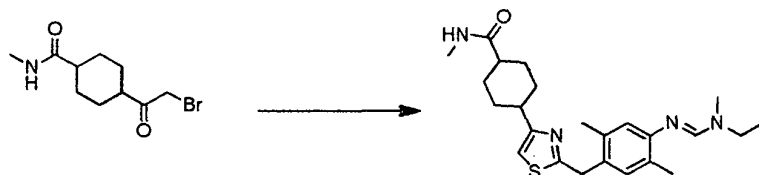
MS(ESI-APCI):401 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 0,92 (3 H, t, J=7,6 Hz), 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,43 (6 H, s), 1,85 (2 H, c, J=7,6 Hz), 2,17 - 2,27 (6 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,21 - 3,49 (2 H, m), 4,19 (2 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 7,20 (1 H, s ancho), 7,44 (1 H, s ancho), 7,84 (1 H, s).

15

**Ejemplo 87**

4-{2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-metilciclohexanocarboxamida



20

A una solución en 2-propanol (4,0 ml) del compuesto (60 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (0,11 g) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 40 y se agitó el resultado a 70°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se destiló el solvente de la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (33 mg) como un aceite amarillo.

25

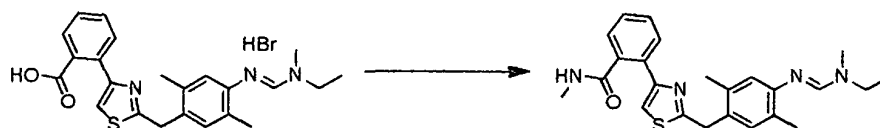
MS(ESI-APCI):427[M+H]<sup>+</sup>, 425[M+H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,21 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,41 - 1,53 (1 H, m), 1,59 - 1,78 (2 H, m), 1,84 - 2,06 (4 H, m), 2,08 - 2,16 (1 H, m), 2,09 - 2,40 (7 H, m), 2,70 - 3,02 (6 H, m), 3,27 - 3,46 (2 H, m), 4,16 - 4,22 (2 H, m), 5,44 - 5,53 (1 H, m), 6,54 - 6,74 (2 H, m), 6,97 - 7,02 (1 H, m), 7,26 (1 H, s), 7,43 (1 H, s ancho).

30

**Ejemplo 88**

2-{2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-metilbenzamida



35

A una solución en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) del compuesto (88 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 41, se le añadieron clorhidrato de metilamina (13 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml), se añadió luego HATU (82 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la solución de reacción por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (33 mg) como un sólido blanco.

40

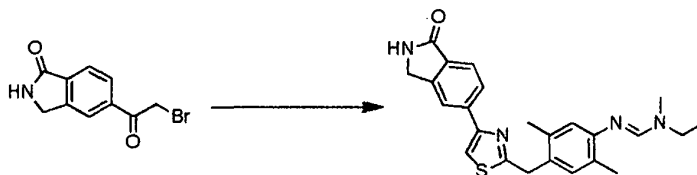
MS(ESI-APCI):421 [M+H]<sup>+</sup>, 419[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ ppm 1,17 - 1,24 (3 H, m), 2,22 - 2,28 (6 H, m), 2,78 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,00 (3 H, s ancho), 3,26 - 3,43 (2 H, m), 4,26 (2 H, s), 6,13 - 6,24 (1 H, m), 6,60 (1 H, s ancho), 7,04 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,36 - 7,49 (3 H, m), 7,58 - 7,62 (1 H, m), 7,65 (1 H, d, J=7,8 Hz).

45

**Ejemplo 89**

N'-(2,5-Dimetil-4-{{[4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}fenil}-N-etil-N-metilimidoforamida



5

A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (26 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (22 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 42-4 y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 99/1 → 97/3) y se volvió a purificar después por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (19 mg) como un sólido incoloro.

10

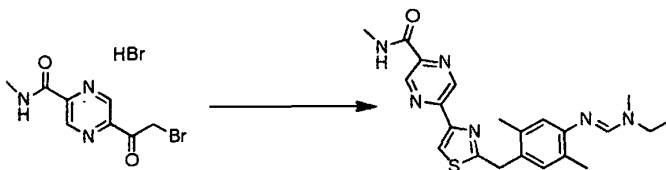
15

MS(ESI-APCI):419[M+H]+.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,12 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,11 - 2,23 (6 H, m), 2,92 (3 H, s ancho), 3,37 - 3,49 (2 H, m), 4,26 (2 H, s), 4,43 (2 H, s), 6,62 (1 H, s ancho), 7,04 (1 H, s), 7,52 - 7,67 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, J=7,8 Hz), 8,05 (1 H, d, J=7,8 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 8,56 (1 H, s).

**Ejemplo 90**

5-{2-[4-{{(E)-[Etil(metil)amino]metiliden}amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-metilpirazino-2-carboxamida



25

A una solución en 2-propanol (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (46 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 43-3 y se agitó el resultado a 80°C durante 1,5 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (38 mg) como un sólido amarillo claro.

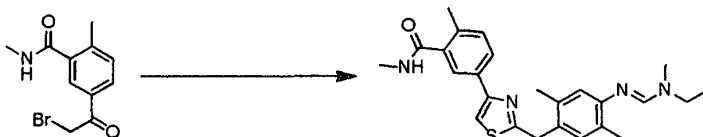
30

MS(ESI-APCI):423[M+H]+.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,15 - 1,26 (3 H, m), 2,25 (6 H, s), 3,01 (3 H, s ancho), 3,07 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,20 - 3,52 (2 H, m), 4,31 (2 H, s), 6,62 (1 H, s ancho), 7,06 (1 H, s), 7,46 (1 H, s ancho), 7,75 - 7,84 (1 H, m), 8,09 (1 H, s), 9,26 (1 H, d, J=1,2 Hz), 9,33 (1 H, d, J=1,2 Hz).

**Ejemplo 91**

5-{2-[4-{{(E)-[Etil(metil)amino]metiliden}amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N,2-dimetilbenzamida



40

A una solución en 2-propanol (4,0 ml) del compuesto (78 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (70 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 44-2 y se agitó el resultado a 80°C durante 1 hora. Después de dejar reposar para que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se separó la capa orgánica usando un separador de fases y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 99/1 → 89/11), para obtener el compuesto del título (103 mg) como una espuma de color amarillo claro.

45

MS(ESI-APCI):435[M+H]+,433[M-H]-.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,24 (6 H, s), 2,48 (3 H, s), 2,94 - 3,06 (6 H, m),

3,25 - 3,45 (2 H, m), 4,28 (2 H, s), 5,88 (1 H, d, J=4,5 Hz), 6,61 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,20 - 7,30 (2 H, m), 7,45 (1 H, s ancho), 7,78 (1 H, dd, J=7,8, 1,7 Hz), 7,92 (1 H, d, J=1,7 Hz).

### Ejemplo 92

5

N'-4-[[4-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida



10 A una solución en 2-propanol (3,0 ml) del compuesto (18 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (14 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 46 y se agitó el resultado a 80°C durante 30 minutos. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo por LC preparatoria, para obtener el compuesto del título (13 mg) como un aceite amarillo claro.

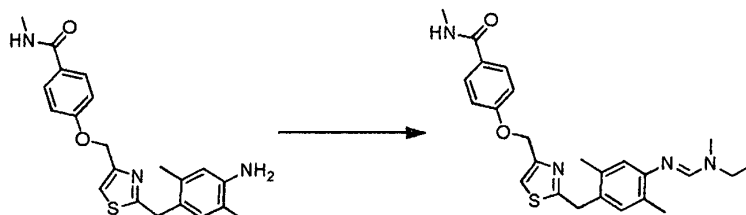
MS(ESI-APCI):394[M+H]+.

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,22 (3 H, t, J=6,8 Hz), 2,20 - 2,29 (6 H, m), 2,57 (3 H, s), 2,81 (3 H, s ancho), 3,01 (3 H, s ancho), 3,23 - 3,45 (2 H, m), 4,31 (2 H, s), 6,61 (1 H, s ancho), 7,06 (1 H, s), 7,45 (1 H, s ancho), 7,63 (1 H, s), 8,32 (1 H, s).

### Ejemplo 93

20

4-({2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}metoxi)-N-metilbenzamida



25 A una solución en cloroformo (0,50 ml) de N-etil-N-metilformamida (12 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de oxalilo (10 μl) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución en cloroformo (0,50 ml) del compuesto (32 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 47-2 y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró el desecante. Se destiló entonces el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo NH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 100/0 → 66/34), para obtener el compuesto del título (16 mg) como un sólido amarillo claro.

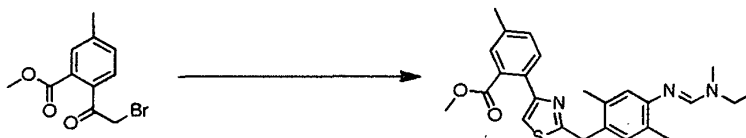
MS(ESI-APCI):451 [M+H]+, 449[M-H]-.

35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,18 - 2,25 (6 H, m), 2,97 - 3,03 (6 H, m), 3,22 - 3,44 (2 H, m), 4,24 (2 H, s), 5,20 (2 H, s), 6,03 (1 H, s ancho), 6,59 (1 H, s), 6,97 - 7,04 (3 H, m), 7,14 (1 H, s), 7,44 (1 H, s ancho), 7,72 (2 H, d, J=8,7 Hz).

### Ejemplo 94

40

2-{2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-5-metilbenzoato de metilo



45 A una solución en 2-propanol (5 ml) del compuesto (221 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5, se le añadió el compuesto (200 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 48-2 y se agitó el resultado a 80°C durante 45 minutos. Se dejó que la solución de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó el resultado durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. Se concentró la capa orgánica obtenida a presión reducida. Se purificó el residuo por

cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; hexano/acetato de etilo-elución en gradiente = 67/33 → 0/100 y cloroformo/ metanol = 90/10), para obtener el compuesto del título (217 mg) como un sólido amarillo claro.

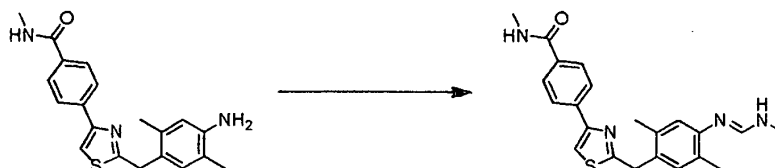
MS(ESI-APCI):436[M+H]<sup>+</sup>,458[M+Na]<sup>+</sup>.

5 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δppm 1,19 - 1,24 (3 H, m), 2,24 (6 H, s), 2,40 (3 H, s), 3,01 (3 H, s ancho), 3,25 - 3,43 (2 H, m), 3,69 (3 H, s), 4,23 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,30 (1 H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,41 - 7,47 (1 H, m), 7,48 - 7,53 (2H, m).

### Ejemplo 95

10

4-[2-(2,5-Dimetil-4-[(E)-(metilamino)metiliden]amino)bencil]-1,3-tiazol-4-il]-N-metilbenzamida



15 A una solución en N-metilformamida (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 49-4, se le añadió cloruro de p-toluensulfonilo (19,4 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 3 horas. Se neutralizó la solución de reacción por adición a una solución enfriada de hidróxido de sodio, seguido de extracción utilizando cloroformo. Se separó la capa acuosa usando un separador de fases y se concentró la capa orgánica obtenida a presión reducida. Se purificó el residuo por LC preparatoria. Se purificó después la mezcla obtenida por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de tipo OH; cloroformo/metanol-elución en gradiente = 95/5 → 50/50), para obtener el compuesto del título (24 mg) como un sólido blanco.

20

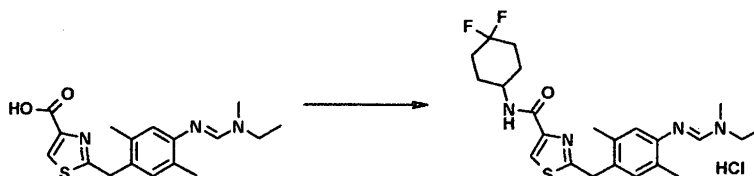
MS(ESI-APCI):393[M+H]<sup>+</sup>,415[M+Na]<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,14 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 4,26 (2 H, s), 6,53 - 6,64 (1 H, m), 6,99 - 7,07 (1 H, m), 7,54 - 7,64 (1 H, m), 7,89 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,02 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,43 - 8,50 (1 H, m).

### Ejemplo 96

30

Clorhidrato de N-(4,4-difluorociclohexil)-2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-carboxamida

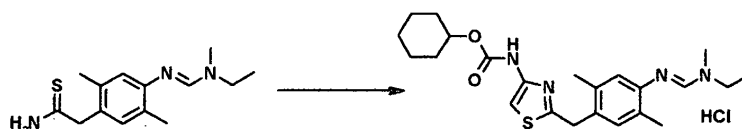


35 Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 43 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 39.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 1,65 - 2,10 (8 H, m), 2,26 (3 H, s), 2,28 - 2,33 (3 H, m), 3,23 - 3,30 (3 H, m), 3,58 - 3,72 (2 H, m), 3,90 - 4,03 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 7,22 - 7,26 (1 H, m), 7,28 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,25 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,28 - 8,46 (1 H, m), 10,76 - 10,99 (1 H, m).

### Ejemplo 97

Clorhidrato de {2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}carbamato de ciclohexilo



45

Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 31 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 1-5.

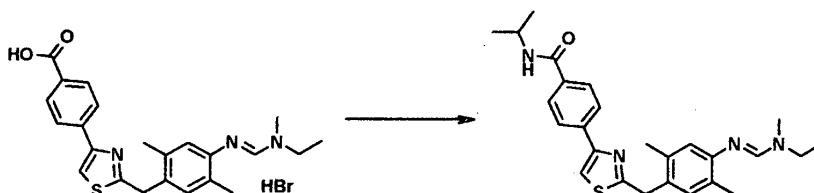
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 - 1,55 (9 H, m), 1,64 - 1,74 (2 H, m), 1,80 - 1,89 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,26 - 2,32 (3 H, m), 3,21 - 3,29 (3 H, m), 3,58 - 3,69 (2 H, m), 4,24 (2 H, s), 4,57 - 4,66 (1 H, m), 7,05 (1 H, s), 7,19 -



7,22 (1 H, m), 7,23 (1 H, s), 8,25 - 8,45 (1 H, m), 10,31 (1 H, s), 10,64 - 10,85 (1 H, m).

### Ejemplo 98

5 4-{2-[4-{{(E)-[Etil(metil)amino]metiliden}amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N-(propan-2-il)benzamida

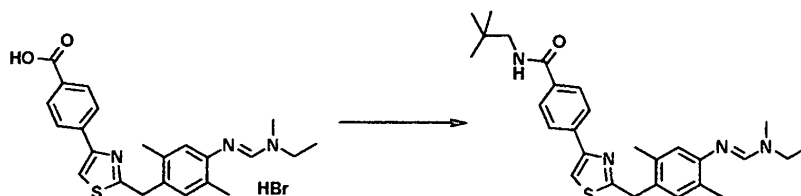


10 Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,18 (6 H, d, J=6,4 Hz), 2,13 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 3,15 - 3,55 (2 H, m), 4,06 - 4,17 (1 H, m), 4,26 (2 H, s), 6,63 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,49 - 7,74 (1 H, m), 7,91 (2 H, d, J=8,1 Hz), 8,01 (2 H, d, J=8,1 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,25 (1 H, d, J=7,6 Hz).

### 15 Ejemplo 99

N-(2,2-Dimetilpropil)-4-{2-[4-{{(E)-[etil(metil)amino]metiliden}amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}benzamida

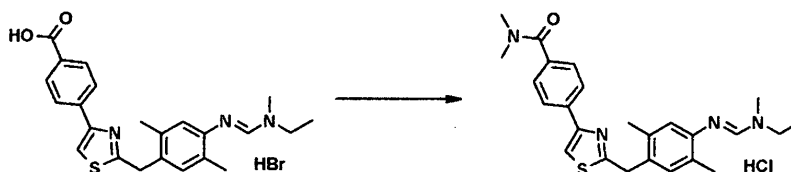


20 Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (9 H, s), 1,13 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,15 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 2,95 (3 H, s), 3,12 (2 H, d, J=6,3 Hz), 3,28 - 3,49 (2 H, m), 4,27 (2 H, s), 6,67 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,53 - 7,79 (1 H, m), 7,92 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,02 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,37 (1 H, t, J=6,3 Hz).

### Ejemplo 100

30 Clorhidrato de 4-{2-[4-{{(E)-[etil(metil)amino]metiliden}amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}-N,N-dimetilbenzamida

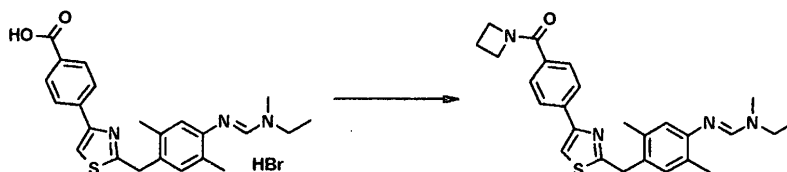


Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 - 1,32 (3 H, m), 2,25 - 2,37 (6 H, m), 2,94 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 3,20 - 3,33 (3 H, m), 3,54 - 4,00 (2 H, m), 4,40 (2 H, s), 7,18 - 7,27 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,47 (2 H, d, J=7,6 Hz), 7,98 (2 H, d, J=7,6 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,26 - 8,48 (1 H, m), 10,82 - 11,07 (1 H, m).

**Ejemplo 101**

N'-[4-((4-[4-(Azetidín-1-ilcarbonil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil)-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilimidofornamida

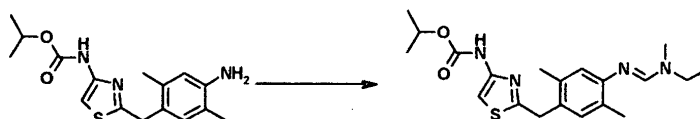


Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 - 1,30 (3 H, m), 2,15 - 2,37 (8 H, m), 3,03 - 3,20 (3 H, m), 3,25 - 3,75 (2 H, m), 4,00 - 4,13 (2 H, m), 4,26 - 4,44 (4 H, m), 6,92 - 7,33 (2 H, m), 7,63 - 7,76 (2 H, m), 7,93 - 8,18 (4 H, m).

**Ejemplo 102**

{2-[4-(((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}carbamato de propan-2-ilo

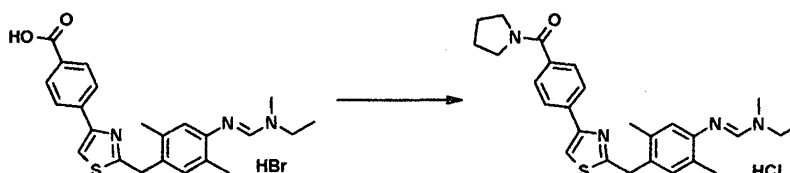


Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 50-2.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,20 (3 H, t, J= 7,2 Hz), 1,29 (6 H, d, J=6,4 Hz), 2,19 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 3,19 - 3,56 (2 H, m), 4,12 (2 H, s), 4,96 - 5,07 (1 H, m), 6,57 (1 H, s), 6,98 (1 H, s), 7,02 - 7,10 (1 H, m), 7,36 - 7,46 (1 H, m), 7,46 - 7,56 (1 H, m).

**Ejemplo 103**

Clorhidrato de N'-[2,5-dimetil-4-((4-[4-(pirrolidín-1-ilcarbonil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil)fenil]-N-etil-N-metilimidofornamida

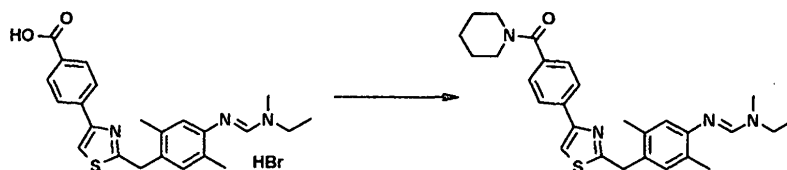


Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 1,77 - 1,93 (4 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,32 (3 H, s), 3,23 - 3,30 (3 H, m), 3,38 - 3,51 (4H, m), 3,55 - 3,90 (2 H, m), 4,40 (2 H, s), 7,21 - 7,26 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,58 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,98 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,26 - 8,46 (1 H, m), 10,84 - 11,07 (1 H, m).

**Ejemplo 104**

N'-[2,5-Dimetil-4-((4-[4-(piperidín-1-ilcarbonil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil)fenil]-N-etil-N-metilimidofornamida



Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,40 - 1,60 (4 H, m), 1,60 - 1,66 (2 H, m), 2,15 (3 H, s),

2,22 (3 H, s), 2,95 (3 H, s), 3,25 - 3,65 (6 H, m), 4,27 (2 H, s), 6,69 (1 H, s ancho), 7,06 (1 H, s), 7,42 (2 H, d, J=8,4 Hz), 7,54 - 7,84 (1 H, m), 7,99 (2 H, d, J=8,4 Hz), 8,01 (1 H, s).

### Ejemplo 105

5

Clorhidrato de N'-(2,5-dimetil-4-[[4-(5-metilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-etilimidoforamida



10 A una suspensión en N-formiletilamina (1,0 ml) del compuesto (50 mg) obtenido mediante la misma técnica que en el Ejemplo de referencia 3-5, se le añadió cloruro de p-toluensulfonilo (37 mg) y se agitó el resultado a temperatura ambiente durante 13 horas y 15 minutos, y se agitó a 75°C durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se destiló el solvente a presión reducida.

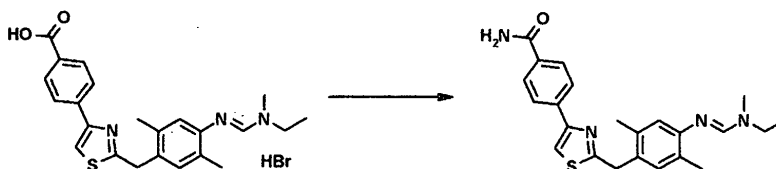
15 Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetona = 5/1). Se añadieron acetato de etilo y éter dietílico al aceite obtenido, se añadió luego una solución de 4,9 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y se concentró el resultado después a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se recogió el sólido por filtración, para obtener el compuesto del título (31 mg) como un sólido marrón.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 - 1,27 (3 H, m), 2,13 - 2,35 (6 H, m), 2,52 (3 H, s), 3,32 - 3,56 (2 H, m), 4,37 - 4,45 (2 H, m), 7,07 - 7,37 (2 H, m), 8,15 - 8,70 (2 H, m), 8,56 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 9,98 - 10,39 (1 H, m), 10,97 - 11,49 (1 H, m).

### Ejemplo 106

25

4-{2-[4-((E)-[Etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}benzamida

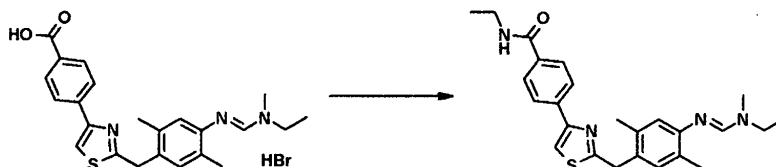


30 Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 - 1,30 (3 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,32 (3 H, s), 3,22 (3 H, s), 3,57 - 3,69 (2 H, m), 4,40 (2 H, s), 7,04 - 7,41 (5 H, m), 7,94 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,00 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,10 (1 H, s).

### Ejemplo 107

N-Etil-4-{2-[4-((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino]-2,5-dimetilbencil]-1,3-tiazol-4-il}benzamida



40 Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

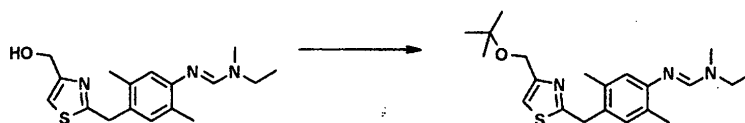
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 - 1,17 (6 H, m), 2,14 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 3,33 - 3,37 (4 H, m), 4,26 (2 H, s), 6,64 (1 H, s), 7,04 (1 H, s), 7,51 - 7,74 (1 H, m), 7,90 (2 H, d, J=8,4 Hz), 8,02 (2 H, d, J=8,4 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,50 (1 H, t, J=5,2 Hz).

45

**Ejemplo 108**

N'-(4-{[4-(Terc-butoximetil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidofornamida

5



10

Al compuesto (56 mg) obtenido mediante la técnica del Ejemplo 40, se le añadió una solución acuosa al 95% de acetonitrilo (1,1 ml), se le añadieron luego bromuro de terc-butilo (81  $\mu$ l) y óxido de plata(I) (82 mg) en una atmósfera de nitrógeno en condiciones de protección frente a la luz y se calentó el resultado a reflujo durante 6 horas. Se añadió metanol a la mezcla de reacción. Se eliminó el material insoluble y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol/agua amoniaca = 50/1/0,1) y cromatografía de fase invertida en columna de gel de sílice (acetonitrilo 35%/solución tampón de ácido fosfórico-fosfato de potasio 0,05 M (pH 3)) en este orden, para obtener el compuesto del título (0,38 mg) como una espuma amarilla.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,24 - 1,28 (3 H, m), 1,29 (9 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,23 (3H, s), 3,00 (3 H, s), 3,30 - 3,44 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,57 - 4,59 (2 H, m), 6,58 (1 H, s), 6,99 - 7,01 (1 H, m), 7,01 - 7,03 (1 H, m), 7,40 - 7,47 (1 H, m).

**Ejemplo 109**

20

Clorhidrato de 2-[4-(((E)-[etil(metil)amino]metiliden)amino)-2,5-dimetilbencil]-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida

25

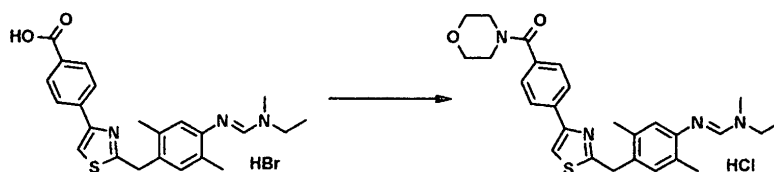


Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 43 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 39.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,21 - 1,30 (3 H, m), 1,64 (6 H, s), 2,23 - 2,31 (6 H, m), 3,20 - 3,30 (3 H, m), 3,57 - 3,67 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 8,28 - 8,47 (1 H, m), 10,53 - 10,67 (1 H, m).

**Ejemplo 110**

35 Clorhidrato de N'-[2,5-dimetil-4-((4-[4-(morfolin-4-ilcarbonyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il)metil)fenil]-N-etil-N-metilimidofornamida



40 Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 24 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo 15.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,22 - 1,29 (3 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,32 (3 H, s), 3,22 - 3,30 (3 H, m), 3,30 - 3,93 (10 H, m), 4,40 (2 H, s), 7,21 - 7,26 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,48 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,99 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,26 - 8,46 (1 H, m), 10,82 - 11,03 (1 H, m).

**Ejemplo 111**

N'-(2,5-Dimetil-4-[[4-(5-metilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)-N-metilimidofornamida



5

Se obtuvo el compuesto del título mediante la misma técnica que en el Ejemplo 105 a partir del compuesto obtenido mediante la técnica del Ejemplo de referencia 3-5.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,12 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 2,52 (3 H, s), 2,77 (3 H, d, J=4,4 Hz), 4,27 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,87 - 6,95 (1 H, m), 7,03 (1 H, s), 7,53 - 7,60 (1 H, m), 8,13 (1 H, s), 8,53 - 8,57 (1 H, m), 9,08 (1 H, d, J=1,5 Hz).

10

**Ejemplo de ensayo**

Se realizaron las pruebas de susceptibilidad fúngica sobre las sustancias de ensayo mediante un método de microdilución en caldo equivalente al método del Clinical and Laboratory Standards Institute. El medio utilizado en las pruebas de susceptibilidad era RPMI 1640 ajustado a pH 7,0 con 0,165 mol/l de ácido morfolinopropanosulfónico (MOPS) e hidróxido de sodio al 50% (RPMI/MOPS). Se disolvió cada sustancia de ensayo en DMSO y se diluyó seriadamente en incrementos de múltiplo 2 con DMSO en una microplaca de 96 pocillos. Se dispensaron entonces las diluciones a razón de 1 µl en una microplaca de 96 pocillos. Se suspendió *Candida albicans* TIMM 1623 cultivada durante la noche a 35°C en medio agar de Sabouraud en solución salina estéril. Se contó el número de células bajo un microscopio biológico y se diluyó la suspensión fúngica con RPMI/MOPS para preparar la solución de inóculo (aproximadamente 1 × 10<sup>3</sup> células/ml). De manera alternativa, se diluyó *Candida albicans* TIMM 1623 almacenada a -80°C con RPMI/MOPS para preparar la solución de inóculo (aproximadamente 1 × 10<sup>3</sup> UFC/ml). Se diluyó *Aspergillus fumigatus* TIMM 0063 almacenado a 5°C con RPMI/MOPS para preparar la solución de inóculo (aproximadamente 1 × 10<sup>4</sup> UFC/ml). Se diluyó *Trichophyton rubrum* NBRC 5467 almacenado a 5°C o a -80°C con RPMI/MOPS para preparar la solución de inóculo (aproximadamente 2 × 10<sup>3</sup> UFC/ml). Se dispensaron los 199 µl de solución de inóculo en cada uno de los pocillos para preparar una microplaca que contenía las concentraciones designadas de sustancia de ensayo, medio y células fúngicas. *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* fueron cultivados a 35°C durante 2 días. *Trichophyton rubrum* fue cultivado a 35°C durante 4 días. Tras completarse el cultivo, se determinó la CMI por observación visual. Se establecieron las CMI de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* como la concentración más baja a la que se observaba aproximadamente un 50% de inhibición del crecimiento, en comparación con un control de crecimiento sin adición de la sustancia de ensayo. Se estableció la CMI de *Trichophyton rubrum* como la concentración más baja a la que se observaba aproximadamente un 80% de inhibición del crecimiento, en comparación con un control de crecimiento sin adición de la sustancia de ensayo. En las Tablas 1 a 3 se muestran los resultados.

35

[Tabla 1]

Sustancia de ensayo (Ejemplo N°)	CMI (µg/ml)
	<i>C. albicans</i> TIMM1623
3	0.0156
4	0.0313
14	0.0625
16	0.0313
17	0.0313
20	0.0313
24	0.0313
26	0.0625
27	0.0625
29	0.0625
36	0.0313
42	0.0625
48	0.0625
49	0.0156
58	0.0156
59	0.0156
60	0.0156

ES 2 563 232 T3

99	0.0625
----	--------

[Tabla 2]

Substancia de ensayo (Ejemplo N°)	CMI (µg/ml)
	<i>A. fumigatus</i> TIMM 0063
1	0.0625
3	0.0156
16	0.0313
26	0.0625
27	0.0625
49	0.0625
58	0.0625
59	0.0313

5

[Tabla 3-1]

Substancia de ensayo (Ejemplo N°)	CMI (µg/ml)
	<i>T. rubrum</i> NBRC5467
1	0.0039
3	0.0005
4	0.002
7	0.25
16	0.002
17	0.002
19	0.0156
20	0.002
21	0.0156
23	0.0039
24	0.0039
25	0.0313
29	0.0039
30	0.0625
31	0.0078
32	0.0039
34	0.0313
35	0.0313
37	0.0039
38	0.0078
41	0.0078
44	0.0625
45	0.0313
47	0.0313
48	0.0078
51	0.25
58	0.001
59	0.0005

[Tabla 3-2]

60	0.001
63	0.0156
67	0.0625
71	0.0156
74	0.0156
81	0.0156
86	0.0039
87	0.0156
89	0.0625
95	0.125

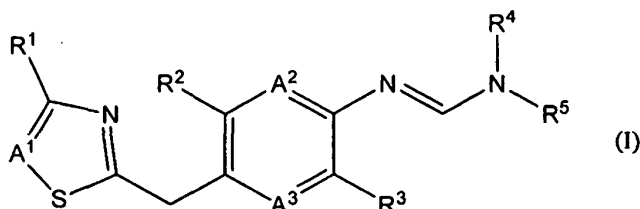
96	0.0313
97	0.0078
98	0.0156
101	0.0625
102	0.0078
105	0.0313
109	0.0039

**Aplicabilidad industrial**

- 5 El compuesto de la presente invención o su sal tiene actividad antifúngica frente a hongos patógenos y es, por lo tanto, útil como agente antifúngico.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5

donde

10  $A^1$  representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula  $CR^6$ , donde  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo representado por la fórmula  $COR^7$ , donde  $R^7$  representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo arilo o un grupo representado por la fórmula  $NR^8R^9$ , donde  $R^8$  y  $R^9$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o

15  $R^8$  y  $R^9$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar sustituido con un grupo oxo;

$A^2$  y  $A^3$  son iguales y representan un grupo representado por la fórmula  $CH$ ;

20  $R^1$  representa un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2, un grupo representado por la fórmula  $OR^{10}$ , un grupo representado por la fórmula  $COR^{11}$ , un grupo representado por la fórmula  $NR^{12}CO_2R^{13}$ , un grupo representado por la fórmula  $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ , un grupo representado por la fórmula  $NR^{17}COR^{18}$ , un grupo representado por la fórmula  $NR^{19}SO_2R^{20}$  o un grupo representado por la fórmula  $OCONR^{21}R^{22}$ , donde

25  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo adamantilo, un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2 o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2;

30  $R^{11}$  representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo adamantilo, un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2 o un grupo representado por la fórmula  $NR^{23}R^{24}$ , donde

35  $R^{23}$  y  $R^{24}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1 o un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{19}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,

40  $R^{18}$  y  $R^{20}$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo adamantilo, un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2 o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2,

45 el Grupo de Sustituyentes 1 es un grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2, un grupo representado por la fórmula  $-OR^{25}$ , un grupo representado por la fórmula  $-COR^{26}$ , un grupo representado por la fórmula  $-NR^{27}R^{28}$  y un grupo representado por la fórmula  $-SO_2R^{29}$ , donde

50  $R^{25}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2 o un grupo alcanóilo  $C_{1-6}$ ,

55  $R^{26}$  representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo representado por la fórmula  $NR^{30}R^{31}$ , donde  $R^{30}$  y  $R^{31}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o



- $R^{30}$  y  $R^{31}$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar sustituido con un grupo oxo,  
 $R^{27}$  y  $R^{28}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 $R^{29}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ , un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2 o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2,  
 el Grupo de Sustituyentes 2 es un grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$ , un grupo ciano, un grupo alquilsulfanilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , un grupo aminosulfonilo, un grupo alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$  y un grupo representado por la fórmula  $COR^{32}$ , donde  $R^{32}$  representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo representado por la fórmula  $NR^{33}R^{34}$ , donde  $R^{33}$  y  $R^{34}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^{33}$  y  $R^{34}$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar sustituido con un grupo oxo;  
 $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ;  
 $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo y un grupo representado por la fórmula  $COR^{35}$ , donde  $R^{35}$  representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo representado por la fórmula  $NR^{36}R^{37}$ , donde  $R^{36}$  y  $R^{37}$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^{36}$  y  $R^{37}$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar sustituido con un grupo oxo, o  
 $R^4$  y  $R^5$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar sustituido con un grupo oxo;  
 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable.
2. El compuesto o su sal según la reivindicación 1, donde  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .
3. El compuesto o su sal según la reivindicación 1, donde  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .
4. El compuesto o su sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo y un grupo representado por la fórmula  $COR^{35}$ , o  $R^4$  y  $R^5$  representan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado que puede estar sustituido con un grupo oxo.
5. El compuesto o su sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .
6. El compuesto o su sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde  $A^1$  es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula CH.
7. El compuesto o su sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde  $R^1$  es un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 1, un grupo arilo que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes 2, un grupo representado por la fórmula  $OR^{10}$ , un grupo representado por la fórmula  $COR^{11}$  o un grupo representado por la fórmula  $NR^{12}CO_2R^{13}$ .
8. Un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como agente antifúngico.
9. Una preparación farmacéutica que consiste en un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con uno o más soportes, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.