

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 245**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2014** **PCT/EP2014/064197**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015** **WO15001024**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014** **E 14741222 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 3016948**

54 Título: **2-Acilaminotiazoles para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

04.07.2013 IT MI20131124

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO -
BICOCCA (33.3%)**

**Piazza dell'Ateneo Nuovo, 1
20126 Milano, IT;**

**UNIVERSITÉ DE GENÈVE (33.3%) y
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 (33.3%)**

72 Inventor/es:

GAMBACORTI-PASSERINI, CARLO;

MOLOGNI, LUCA;

SCAPOZZA, LEONARDO;

BISSON, WILLIAM;

GOEKJIAN, PETER y

D'ATTOMA, JOSEPH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 636 245 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

2-Acilaminotiazoles para el tratamiento de cáncer

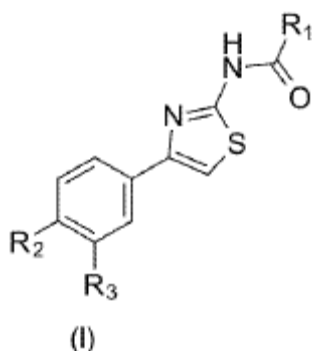
La presente invención se refiere a derivados de 2-acilaminotiazol que tienen actividad inhibidora de quinasa ALK y a sus usos farmacéuticos.

- 5 Dichos inhibidores se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer, en particular para el tratamiento de cánceres positivos a proteína de fusión ALK, tales como linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma difuso de células B grandes, tumores inflamatorios miofibroblásticos, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de célula epidermoide esofágica, carcinoma medular renal, leucemia mieloide, cáncer de mama y carcinoma colorrectal.
- 10 Antecedentes de la invención
- El cáncer resulta de la subversión de procesos que controlan el crecimiento normal, ubicación y mortalidad de las células. Esta pérdida de mecanismos normales de control surge de la adquisición de mutaciones que conducen a la activación oncogénica de proteínas que están implicadas en la regulación normal de dichos procesos.
- 15 Las quinasas de proteínas son enzimas que catalizan la transferencia de fosfato de adenosina-5'-trifosfato (ATP) a residuos de aminoácidos específicos en muchas proteínas. Generalmente, la fosforilación de una proteína cambia su funcionalidad, de inactiva a activa en algunos casos, y de activa a inactiva en otros. Por lo tanto, las proteínas quinasas están implicadas en la regulación de muchos aspectos de la función celular, ya que la mayoría de las rutas de transducción de señales que controlan el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación y la motilidad están mediadas por la fosforilación. La actividad anormal de las proteínas quinasas ha sido implicada en muchos cánceres,
- 20 así como en otras enfermedades. El genoma humano codifica por lo menos 518 quinasas, de las cuales aproximadamente 90 fosforilan específicamente el hidroxilo fenólico de los residuos de tirosina. Las tirosina quinasas están particularmente implicadas en procesos de proliferación y supervivencia celular, y su activación aberrante con mayor frecuencia conduce a una transformación oncogénica.
- 25 Por ejemplo, las alteraciones estructurales en ALK producidas por el reordenamiento cromosómico t(2q23; 5q35) generan la proteína de fusión oncogénica NPM/ALK asociada con ALCL (Rabbitss, T.H. Nature, 1994, 372, 143).
- 30 Los linfomas de células grandes representan aproximadamente el 25% de todos los linfomas no Hodgkin; aproximadamente un tercio de estos tumores son linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL). A su vez, la mayoría de los pacientes de ALCL (60-80%) poseen una translocación cromosómica que conduce a la yuxtaposición en el marco de la porción 5' del gen de nucleofosmina (NPM) con la secuencia que codifica el dominio catalítico de ALK quinasa. El gen quimérico resultante, bajo el control del promotor fuerte de NPM, impulsa la expresión de la proteína de fusión oncogénica NPM/ALK. Un 10% adicional de los pacientes con ALCL portan otras proteínas de fusión de ALK. Hasta la fecha, se han descrito 11 fusiones de ALK. En todos los casos, la secuencia del dominio de quinasa ALK se fusiona a un dominio de interacción proteína-proteína aminoterminal de una proteína que está altamente expresada en la célula objetivo. De esta manera, el socio de fusión proporciona expresión constitutiva (a través de su promotor) y la activación
- 35 (a través de oligomerización). Adicionalmente, las proteínas de fusión de ALK muestran una localización celular anómala. Por ejemplo, NPM/ALK se encuentra principalmente en el citoplasma y el núcleo. Por el contrario, el ALK de tipo natural es una proteína de membrana integral regulada, que sólo se activa en presencia de un ligando extracelular específico.
- 40 Aproximadamente 5-8% de pacientes con NSCLC llevan la fusión EML4/ALK. Al igual que con NPM/ALK, el socio de fusión en 5' EML4 proporciona alta expresión y activación constitutiva de la quinasa ALK. La población de pacientes ALK+NSCLC, aunque representan una minoría de todos los pacientes con NSCLC, se estima en alrededor de 50-70.000 nuevos casos en todo el mundo cada año. Adicionalmente a las proteínas de fusión, se han descrito y validado en neuroblastoma mutantes puntuales activadores de ALK en neuroblastoma familiar (90% de casos) y esporádico (~10%) y en carcinoma anaplásico de tiroides (10% de los pacientes).
- 45 El ALK se expresa normalmente en el sistema nervioso durante el desarrollo embrionario y se regula fuertemente al nacer, dando como resultado niveles apenas detectables en tejidos adultos. Se ha demostrado ampliamente que el NPM/ALK constitutivamente activo es un potente oncogén con propiedades transformantes y tumorigénicas (Morris et al., Science, 1994, 263, 1281-1284).
- 50 Más aún, la redistribución de la quinasa ALK es un acontecimiento muy temprano en la formación de tumores y es necesario para la supervivencia de células transformadas. El alto nivel de expresión de NPM/ALK y otras variantes de proteína de fusión de ALK en las células de linfoma y su papel directo en la linfomagénesis, combinado con el hecho de que la ALK normal se expresa en niveles bajos en el cuerpo humano, sugiere que el ALK podría ser un ideal Objetivo de la terapia.

Actualmente sólo existe un fármaco clínicamente disponible para el tratamiento del cáncer positivo al ALK. Crizotinib es un inhibidor doble de MET/ALK recientemente aprobado para ALK+NSCLC. Potentemente inhibe la fosforilación de ALK y se induce la apoptosis en células de cáncer de ALK+. Los ensayos clínicos iniciales mostraron una excelente actividad y tolerabilidad en pacientes con NSCLC avanzado (Shaw et al., Lancet Oncol 2011; 12: 1004-12). Sin embargo, la resistencia clínica se desarrolla en una fracción significativa de pacientes (Choi et al., N Engl J Med 2010; 363: 1734-9). Por lo menos la mitad de los pacientes muestran bien la amplificación del gen ALK o la adquisición de una mutación secundaria que hace ALK insensible a Crizotinib. En particular, el mutante de agente de enlace L1196M mostró alta resistencia a Crizotinib. Por lo tanto, subsiste la necesidad urgente de compuestos de segunda generación, con mayor potencia y selectividad, capaces de inhibir mutantes resistentes a Crizotinib y evitar la resistencia clínica. Más aún, sería deseable desarrollar compuestos que no sean ATP competitivos.

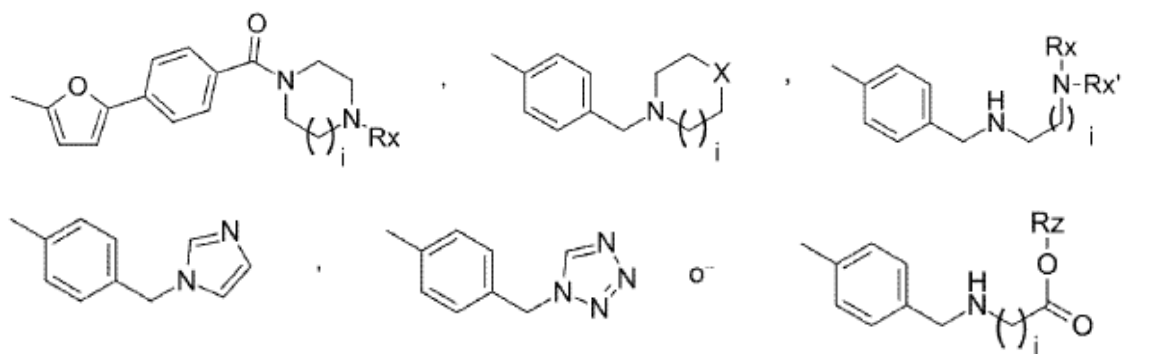
Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona compuestos de la fórmula (I)



en la que:

15 - R₁ es



i es igual a cero, 1 o 2

Rx y Rx' pueden ser los mismos o diferentes y son un alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

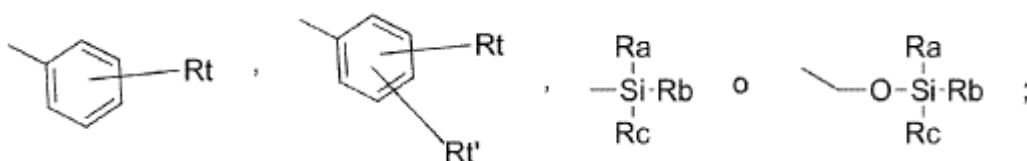
20 X es ya sea oxígeno o NR_y;

R_y es un alquilo lineal o ramificado C₁-C₃ o propargilo;

R_z es ya sea hidrógeno o alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

- R₂ y -R₃ pueden ser los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o -C≡C-R₄, dado que por lo menos uno de -R₂ y -R₃ es -C≡C-R₄;

25 - R₄ es hidrógeno, -CH₂-O-CPh₃, ciclohexenilo, alquilo C₁-C₄,



R_t y $R_{t'}$ pueden ser los mismos o diferentes y son alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o F;

R_a , R_b y R_c pueden ser los mismos o diferentes y puede ser fenilo o alquilo lineal o ramificado C_1 - C_4 ;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización (realización A1), ambos $-R_2$ y $-R_3$ son $-C\equiv C-R_4$ y R_1 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , $R_{t'}$, R_x , $R_{x'}$, R_y , R_z , X e i son como se define bajo la fórmula (I).

En otra realización (realización A2), R_2 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado; R_3 es $-C\equiv C-R_4$ y R_1 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , $R_{t'}$, R_x , $R_{x'}$, R_y , R_z , X e i son como se define bajo la fórmula (I).

10 En un aspecto particular de la realización A2 (realización A2a), R_2 es hidrógeno o metilo.

En un aspecto particular de la realización A2 (realización A2b), R_2 es hidrógeno.

En un aspecto particular de la realización A2 (realización A2c), R_2 es metilo.

En otra realización (realización A3), $-R_2$ es $-C\equiv C-R_4$; R_3 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado y R_1 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , $R_{t'}$, R_x , $R_{x'}$, R_y , R_z , X e i son como se define bajo la fórmula (I).

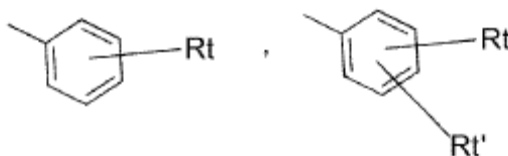
15 En una realización particular de la realización A3 (realización A3a), R_3 es hidrógeno o metilo.

En una realización particular de la realización A3 (realización A3b), R_3 es hidrógeno.

En una realización particular de la realización A3 (realización A3c), R_3 es metilo.

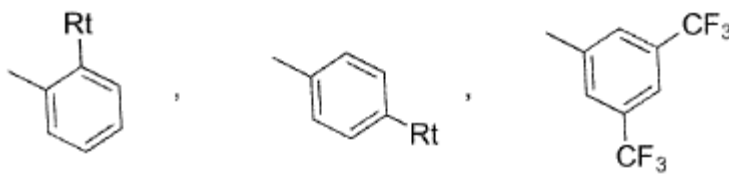
En otras realizaciones (realizaciones B1), i es igual a 1 y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , $R_{t'}$, R_x , $R_{x'}$, R_y , R_z y X según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2 o A3.

20 En otras realizaciones (realizaciones C1) $-R_4$ se selecciona de la lista de



y R_1 , R_2 , R_3 , R_t , $R_{t'}$, R_x , $R_{x'}$, R_y , R_z , X e i según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2, A2a, A2b, A2c, A3, A3a, A3b, A3c o B1

En aspectos particulares de las realizaciones C1 (realizaciones C2), $-R_4$ se selecciona de la lista de

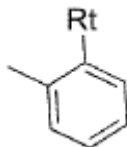


25

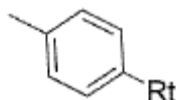
En un aspecto particular de las realizaciones C1 o C2 (realizaciones C3), R_t es metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi o F.

En aspectos más particulares de las realizaciones C1 o C2 (realizaciones C4), Rt es metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o F.

En aspectos particulares de las realizaciones C3 y C4 (realizaciones C5), -R₄ es



5 En otros aspectos particulares de las realizaciones C3 y C4 (realizaciones C6), -R₄ es



En aspectos particulares de las realizaciones C5 (realizaciones C7), trifluorometilo, trifluorometoxi o F.

En aspectos particulares de las realizaciones C6 (realizaciones C8), Rt es metilo, metoxi o F.

En otras realizaciones (realizaciones D1), -R₄ se selecciona de la lista de



10

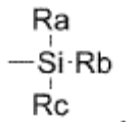
y R₁, R₂, R₃, Ra, Rb, Rc" Rx, Rx', Ry, Rz, X e i según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2, A2a, A2b, A2c, A3, A3a, A3b, A3c o B1.

En aspectos particulares de las realizaciones D1 (realizaciones D2), Ra y Rb son los mismos y Rc es diferente de Ra y Rb.

15 En otros aspectos particulares de las realizaciones D1 o D2 (realizaciones D3), Ra y Rb son fenilo y Rc es un alquilo lineal o ramificado C₁-C₄.

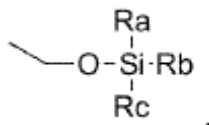
En aspectos particulares adicionales de las realizaciones D1 o D2 (realizaciones D4), Ra, Rb y Rc son un alquilo lineal o ramificado C₁-C₄.

En un aspecto particular adicional de las realizaciones D1, D2, D3 o D4 (realizaciones D5), -R₄ es

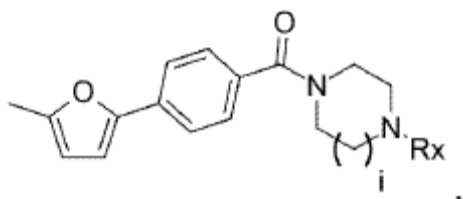


20

En aspectos particulares adicionales de las realizaciones D1, D2, D3 o D4 (realizaciones D6), -R₄ es



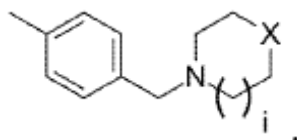
En otras realizaciones (realizaciones E1), -R₁ es



y R_2 , R_3 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , R_t' , R_x , R_y , e i según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2, A2a, A2b, A2c, A3, A3a, A3b, A3c, B1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, D1, D2, D3, D4, D5, D6 o D7.

5 En aspectos particulares de las realizaciones E1 (Realizaciones E1a), R_x es metilo.

En otras realizaciones (Realizaciones E2), $-R_1$ es



y R_2 , R_3 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , R_t' , R_y , X e i según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2, A2a, A2b, A2c, A3, A3a, A3b, A3c, B1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, D1, D2, D3, D4, D5, D6 o D7.

10

En aspectos particulares de las realizaciones E2 (Realizaciones E2a), X es oxígeno.

En aspectos particulares de las realizaciones E2 (Realizaciones E2b), X es NR_y .

En aspectos particulares de las realizaciones E2b, R_y es metilo o propargilo.

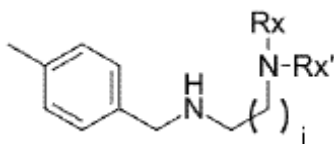
En otras realizaciones (realizaciones E3), $-R_1$ se selecciona de



15

y R_2 , R_3 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , R_t' e i según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2, A2a, A2b, A2c, A3, A3a, A3b, A3c, B1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, D1, D2, D3, D4, D5, D6 o D7.

En otras realizaciones (realizaciones E4), $-R_1$ es

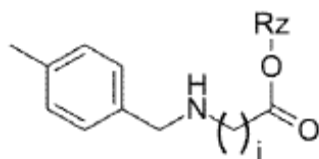


20

y R_2 , R_3 , R_4 , R_a , R_b , R_c , R_t , R_t' , R_x , R_x' e i según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2, A2a, A2b, A2c, A3, A3a, A3b, A3c, B1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, D1, D2, D3, D4, D5, D6 o D7.

En aspectos particulares de las realizaciones E4 (realizaciones E4a), R_x y R_x' son metilo.

En otras realizaciones (realizaciones E5), $-R_1$ es



y R₂, R₃, R₄, R_a, R_b, R_c, R_t, R_{t'}, R_z, e i según pueda ser el caso, son como se define bajo la fórmula (I) o las realizaciones A1, A2, A2a, A2b, A2c, A3, A3a, A3b, A3c, B1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, D1, D2, D3, D4, D5, D6 o D7.

- 5 En realizaciones particulares de las realizaciones E5 (realizaciones E5a), R_z es alquilo lineal o ramificado C₁-C₃.

Dichos compuestos, en particular aquellos en los que R_z es etilo, se puede utilizar como formas de profármaco del ácido carboxílico correspondiente.

En aspectos particulares de las realizaciones E5 y E5a (realizaciones E5b), R_x es isopropilo

En realizaciones particulares de las realizaciones E5 (realizaciones E5b), R_z es hidrógeno.

- 10 En otra realización, se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(feniletinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(p-toliletinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

N-(4-(3-((4-metoxifenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(4-metil-3-(feniletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida

- 15 N-(4-(4-metil-3-(p-toliletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((4-metoxifenil)etinil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(4-metil-3-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((2-metoxifenil)etinil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((4-fluorofenil)etinil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

- 20 N-(4-(3-metil-4-(p-toliletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-metil-4-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

N-(4-(3,4-bis((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(4-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

- 25 N-(4-(3-metil-4-((triisopropilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3,4-bis((triisopropilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trietilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trimetilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

N-(4-(3-(ciclohex-1-en-1-iletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

- 30 N-(4-(3-(hex-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

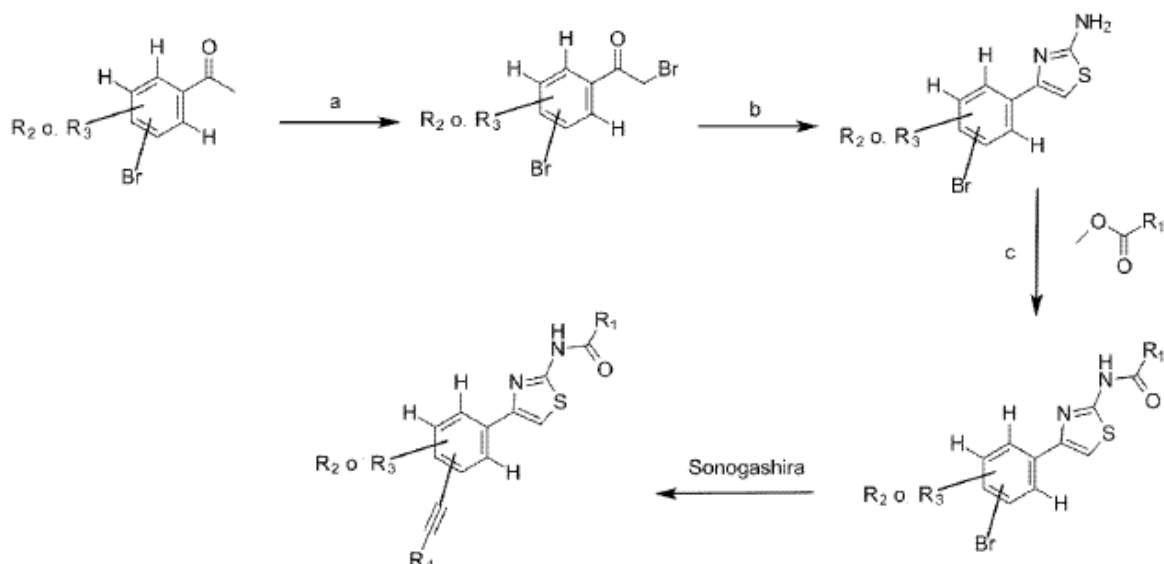
- N-(4-(3-(3-((tert-butildifenilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 N-(4-(3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 N-(4-(3-(3-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 5 N-(4-(3-(3-((tert-butildifenilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;
 N-(4-(3-(3-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2- carboxamida;
 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2- il)furan-2-carboxamida;
 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-(2-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)furan- 2-carboxamida;
 10 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-(triloxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 N-(4-(3-(2-fluorofenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 N-(4-(3-(4-fluorofenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 N-(4-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 N-(4-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil) furan-2-carboxamida;
 15 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(4-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 N-(4-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 N-(4-(4-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
 4-(morfolinometil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 N-(4-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida;
 20 N-(4-(3-(3-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida;
 N-(4-(3-(3-((tert-butildifenilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida;
 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)etnil)fenil)tiazol-2- il)furan-2-carboxamida;
 4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 25 4-((1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 4-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 2-((4-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)benzil)amino)acetato de isopropilo;
 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
 N-(4-(3-etnilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida y 4-((4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-
 30 ((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida.

Se pueden combinar todas las realizaciones.

Ruta general para los compuestos de la invención

Cuando R_2 y/o R_3 son etinilo, los compuestos de la invención se pueden obtener mediante desprotección TBAF de su éter de sililo correspondiente, que a su vez se puede obtener como se describe adelante.

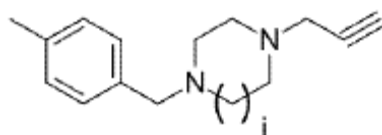
5 Cuando solo uno de $-R_2$ y $-R_3$ es $-C\equiv C-R_4$, los compuestos de la invención se pueden obtener como se representa en el esquema 1 adelante



Reactivos y condiciones: (a) $CuBr_2$, EtOAc, reflujo;

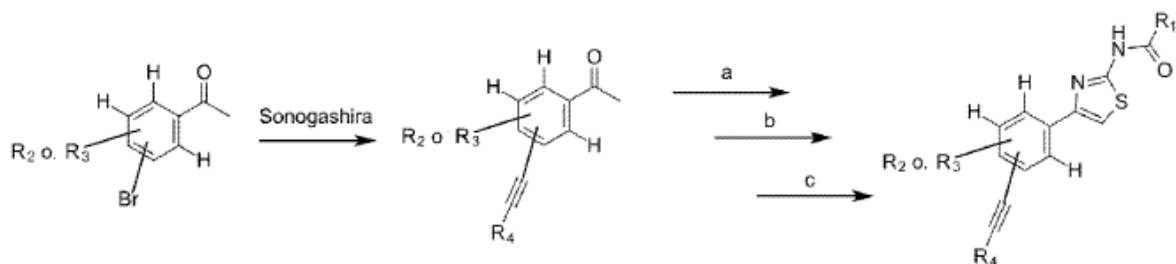
(b) tiourea, EtOH, reflujo (c) $AlMe_3$, tolueno, reflujo Esquema 1

Alternativamente, e imperativamente cuando $-R_1$ es



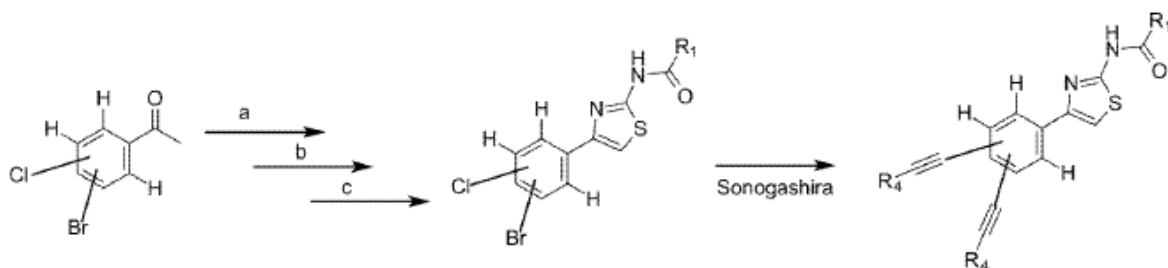
10

dichos compuestos se pueden obtener mediante inserción del derivado de etinilo R_2 o R_3 a través de un acoplamiento Sonogashira como una primera etapa, como se representa en el esquema 2 adelante

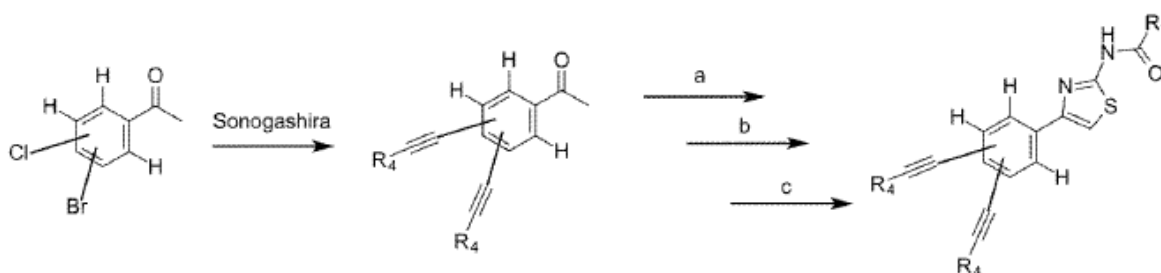


Esquema 2

15 Cuando ambos $-R_2$ y $-R_3$ son $-C\equiv C-R_4$ y $-R_2$ y $-R_3$ son los mismos, los compuestos de esta invención se pueden obtener de forma similar a aquellos representados en el esquema 1 y 2 anterior, pero partiendo de un derivado de di-halo y al insertar ambos R_2 y R_3 a través de la reacción de Sonogashira como se representa en los esquemas 3 y 4 adelante



Esquema 3



Esquema 4

- 5 Cuando ambos $-R_2$ y $-R_3$ son $-C\equiv C-R_4$ y no son los mismos, dichos grupos se pueden insertar de forma secuencial en el precursor de di-halo representado anteriormente a través de un acoplamiento Sonogashira, ya sea al insertar el primer grupo en el carbono sustituido con bromuro a través de una reacción de Sonogashira bajo las condiciones Buchwald utilizando 1 equivalente de alquino - que sin embargo puede llevar a la formación de una porción del compuesto disustituido no deseado - y luego realizar un segundo acoplamiento Sonogashira con las mismas condiciones en el
- 10 átomo sustituido con cloro, o al insertar el primer grupo en el carbono sustituido con bromo a través de una reacción de Sonogashira catalizada con cobre y $Pd(PPh_3)_4$ controlada y el segundo grupo a través de una reacción de Sonogashira en el átomo de cloro las condiciones Buchwald.

Evaluación biológica

Los compuestos de la invención se pueden probar en un modelo de animal relevante o en los siguientes ensayos.

15 Ensayo de quinasa in vitro con base en ELISA

- La ALK-quinasa mutada L1196M o de tipo natural recombinante marcada con GST (rALK) se expresó en células de insecto Sf9 utilizando el sistema de vectores de baculovirus pBacPAK (Clontech) y se purificó utilizando perlas de afinidad de glutatión Sefarosa 4B (GE Healthcare). La proteasa 3C recombinante se utilizó para eliminar la etiqueta GST. Se utilizó ALK purificado para cribar inhibidores en el ensayo de quinasa basado en ELISA, como sigue: Se
- 20 incubaron placas Nunc-Immuno de 96 pozos durante la noche a 30°C con una solución de recubrimiento que contenía 2 μg de un sustrato peptídico ALK específico (ARDIYRASFFRKGGCAMLVK) en PBS. Los pozos luego se lavaron con 200 μL de regulador de lavado (PBS-Tween 0.05%) y se incubaron con BSA al 4% en PBS durante por lo menos 2 h a 30°C . La reacción de quinasa se realizó en presencia de Tris 50 mM pH 7.5, $MnCl_2$ 5 mM, $MgCl_2$ 5 mM, ATP 0.3 mM y rALK purificado en un volumen total de 100 μL /pozo a 30°C durante 15 min. Para la prueba de inhibidores, la mezcla de
- 25 reacción se preincubó con inhibidor o vehículo durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de transferir a la placa de ELISA. Después de la reacción, los pozos se lavaron 5 veces con 200 μL de regulador de lavado. El péptido fosforilado se detectó utilizando 100 μL /pozo de un anticuerpo anti-fosfotirosina monoclonal de ratón (clon 4G10 UpstateBiotech Ltd) diluido 1:2000 en PBS+BSA al 4%. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente el anticuerpo se retiró y los pozos se lavaron como se describió anteriormente. Se agregaron 100 μL de un anticuerpo
- 30 secundario (IgG anti-ratón, anticuerpo entero unido a peroxidasa de rábano picante, Amersham Pharmacia Biotech) diluido 1: 1000 en PBS+BSA al 4% a cada pozo y la placa se incubó de nuevo durante 30 min a temperatura ambiente antes se lavó como anteriormente. La placa se desarrolló utilizando 100 μL /pozo de solución de sustrato TMB (Pierce) y la reacción se detuvo al agregar un volumen igual de H_2SO_4 1M. Finalmente, se leyó la absorbancia a 450 nm utilizando un lector de placas ELISA (Bio-Rad). Se expresó la concentración de inhibidor que mostró un 50% de inhibición en
- 35 comparación con el control como IC_{50} (μM).

Ensayo de proliferación celular de absorción de timidina tritiada

El siguiente procedimiento utiliza células BaF3 progenitoras no transformadas, las células BaF3 transformadas con la proteína de fusión oncogénica NPM/ALK, células BaF3 transformadas con la proteína de fusión oncogénica mutada NPM/ALK que lleva la sustitución L1196M, células SUDHL-1 positivas a NPM/ALK y Karpas-299 humanas, células U937 negativas humanas y células leucémicas HL-60. Las células BaF3 no transformadas progenitoras y las células negativas ALK se utilizan como controles. Las células se sembraron en placas de 96 pozos de fondo en U a 10000 células/pozo en un volumen de 100 μ L en medio suplementado. En el caso de las células BaF3 progenitoras no transformadas, el medio se suplementa con IL-3. Se agregan diluciones en serie de inhibidores a los pozos apropiados y se ajustan los volúmenes a 200 μ L. Los controles se trataron con el volumen equivalente de vehículo, DMSO, solo. Las placas se incuban a 37°C durante 72 h. Se agrega 3 [H]-timidina (1 μ Ci/pozo) durante las últimas 8 h de incubación. Las células se recogen sobre filtros de papel y se mide la incorporación de 3 [H]-timidina utilizando un contador de centelleo β (1430 MicroBeta, Wallac, Turku, Finlandia). La concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) se define como la concentración de inhibidor, expresada en micromolar, que da una disminución del 50% en la absorción de 3 [H]-timidina en comparación con los controles.

Formulación y administración

Los compuestos de la fórmula I se formulan preferiblemente en mezcla con un portador, excipiente farmacéuticamente aceptable o similar. En general, es preferible administrar la composición farmacéutica en forma administrable por vía oral, pero ciertas formulaciones se pueden administrar por ruta parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, de supositorio, nasal u otra ruta. Un experto medianamente versado en la técnica se puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una ruta particular de administración sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometan su actividad terapéutica. En particular, la modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, se pueden realizar fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sal, esterificación, etc.) que son bien conocidas por los expertos en la técnica. También está dentro de la habilidad de la experticia del rutinario modificar la ruta de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de administrar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso máximo en pacientes. En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, se prefieren la forma de profármaco de los compuestos, que incluyen especialmente los derivados éster y éter, así como diversas formas de sal de los presentes compuestos. Un experto en la técnica reconocerá cómo modificar fácilmente los presentes compuestos a formas de fármacos para facilitar el suministro de compuestos activos a un sitio objetivo dentro del organismo anfitrión o paciente. El rutinario también aprovechará los parámetros farmacocinéticos favorables de las formas de profármaco, cuando sea aplicable, en la administración de los presentes compuestos a un sitio objetivo dentro del organismo anfitrión o paciente para maximizar el efecto deseado del compuesto. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica; Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15ª Edición, 1975. La composición o formulación a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad del compuesto activo en una cantidad eficaz para aliviar los síntomas del sujeto que está siendo tratado. Aunque los niveles de dosificación humanos todavía no se han optimizado para los compuestos de la invención, generalmente, una dosis diaria es desde aproximadamente 0.05 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. La cantidad de compuesto activo administrado dependerá, por supuesto, del sujeto y el estado patológico que se esté tratando, la gravedad de la afección, la forma y esquema de administración y el juicio del médico que prescribe. Para los propósitos de la presente invención, una cantidad eficaz profiláctica o preventiva de las composiciones de acuerdo con la presente invención (es decir, una cantidad que reduce sustancialmente el riesgo de que un paciente sucumba a un estado o condición de enfermedad o que empeore el estado o condición de enfermedad) cae dentro del mismo rango de concentración como se indicó anteriormente para cantidades terapéuticamente efectivas y es usualmente la misma que una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas realizaciones de la presente invención, se administran uno o más compuestos de fórmula (I) en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. La frase "en combinación", como se utiliza aquí, se refiere a agentes que se administran simultáneamente a un sujeto. Se apreciará que se considera que dos o más agentes se administran "en combinación" cada vez que un sujeto está expuesto simultáneamente a ambos (o más) de los agentes. Cada uno de los dos o más agentes se puede administrar de acuerdo con un esquema diferente; no se requiere que se administren dosis individuales de diferentes agentes al mismo tiempo, o en la misma composición. Más bien, mientras ambos (o más) agentes permanezcan en el cuerpo del sujeto, se consideran que se administran "en combinación".

Ejemplos

Los Ejemplos 1 a 50 adelante representan realizaciones individuales de esta invención

Procedimiento general D para acoplamiento Sonogashira con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$:

A temperatura ambiente y bajo una atmósfera inerte, el grupo funcional bromuro (1 eq.) se colocó en un tubo Schlenk, seguido por la adición de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.08 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0.16 eq.) y Cs_2CO_3 (2.6 eq.). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con argón (esto se repitió tres veces adicionales). Se agregó acetonitrilo (1 mL) y luego se inyectó el alquino (2 eq.). Se permitió que la mezcla de reacción fuera agitada a 90°C durante la

noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través de Celita y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida.

Procedimiento general E para acoplamiento Sonogashira con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$:

5 A temperatura ambiente y bajo una atmósfera inerte, el grupo funcional bromuro (1 eq.) se colocó en un tubo Schlenk, seguido por la adición de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.16 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (0.32 eq.) y Cs_2CO_3 (5.2 eq.). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con argón (esto se repitió tres veces adicionales). Se agregó acetonitrilo (1 mL) y luego se inyectó el alquino (2 eq.). Se permitió que la mezcla de reacción fuera agitada a 90°C durante la noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través de Celita y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida.

10 Procedimiento general F para acoplamiento Sonogashira con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:

A temperatura ambiente y bajo una atmósfera inerte, el grupo funcional bromuro (1 eq.) se colocó en un tubo Schlenk, seguido por la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 equiv.), CuI (0.1 equiv.) y K_3PO_4 (1.1 equiv.). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con argón (esto se repitió tres veces adicionales). Se agregó THF (1 mL) y luego se inyectó el alquino (2 equiv.). Se permitió que la mezcla de reacción fuera agitada a 70°C durante la noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través de Celita y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida.

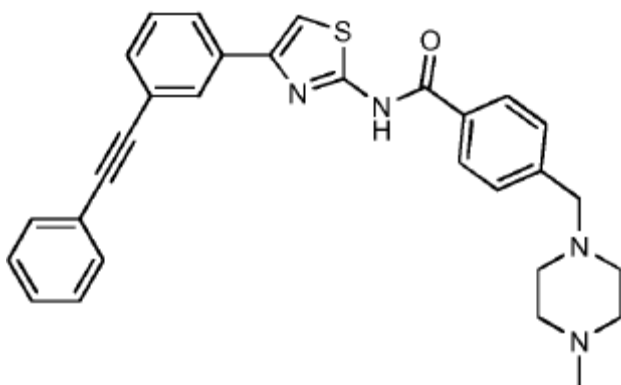
Procedimiento general G para acoplamiento Sonogashira con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$:

20 A temperatura ambiente y bajo una atmósfera inerte, el grupo funcional bromuro (1 eq.) se colocó en un tubo Schlenk, seguido por la adición de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.08 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (0.16 eq.) y K_2CO_3 (2 eq.). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con argón (esto se repitió tres veces adicionales). Se agregó acetonitrilo (1 mL) y luego se inyectó el alquino (2 eq.). Se permitió que la mezcla de reacción fuera agitada a 90°C durante la noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través de Celita y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida.

Procedimiento general H para acoplamiento Sonogashira con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$:

25 A temperatura ambiente y bajo una atmósfera inerte, el grupo funcional bromuro (1 eq.) se colocó en un tubo Schlenk, seguido por la adición de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.16 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-dimetoxibifenil (0.32 eq.) y K_2CO_3 (4 eq.). El tubo se evacuó y se llenó de nuevo con argón (esto se repitió tres veces adicionales). Se agregó acetonitrilo (1 mL) y luego se inyectó el alquino (2 eq.). Se permitió que la mezcla de reacción fuera agitada a 90°C durante la noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través de Celita y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida.

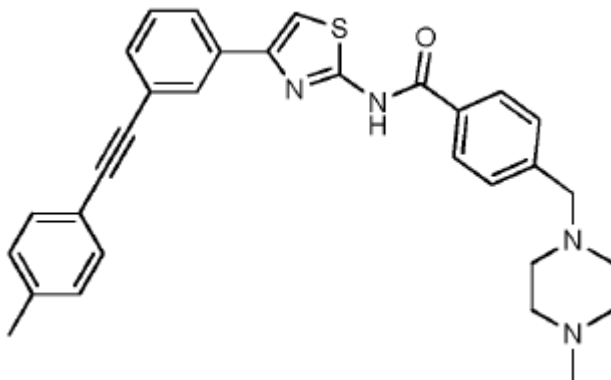
Ejemplo 1: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(feniletinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



35 De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.063 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (19.6 mg, 64%) como un aceite viscoso amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.73 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.58 - 7.53 (m, 2H, Har), 7.46 - 7.31 (m, 8H, Har), 7.23 (s, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH_2), 2.48 (bs, 8H, 4x CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 165.1 (C), 159.0 (C), 149.6 (C), 144.3 (C), 134.7 (C), 132.0 (CH), 131.3 (CH), 131.0 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1

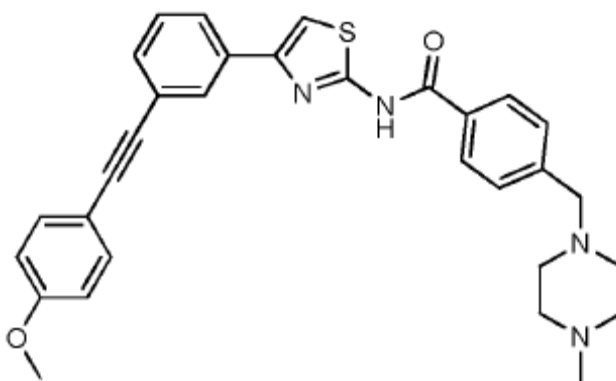
(CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 126.2 (CH), 124.1 (C), 123.5 (C), 109.0 (CH), 90.0 (C), 89.5 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (CH₂), 53.2 (CH₂), 46.2 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₂₉N₄OS: Calculado 493.2057 encontrado 493.2059. Pureza: 97.6%.

Ejemplo 2: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(p-toliletil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



- 5 De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.063 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (13.2 mg, 42%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.73 (ddd, J = 7.7, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 6H, Har), 7.34 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.23 (s, 1H, Har), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har), 3.56 (s, 2H, CH₂), 2.51 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 158.9 (C), 149.6 (C), 144.3 (C), 138.9 (C), 134.7 (C), 131.9 (CH), 131.3 (CH), 130.9 (C), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 109.0 (CH), 90.2 (C), 88.9 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (CH₂), 53.1 (CH₂), 46.1 (CH₃), 21.9 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₁N₄OS: Calculado 507.2213 encontrado 507.2226. Pureza: 96.6%.

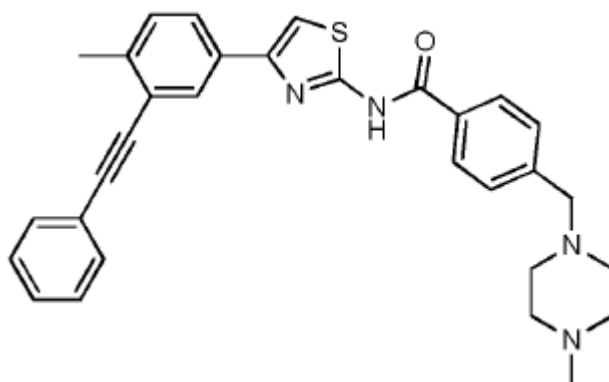
Ejemplo 3: N-(4-(3-((4-metoxifenil)etil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



15

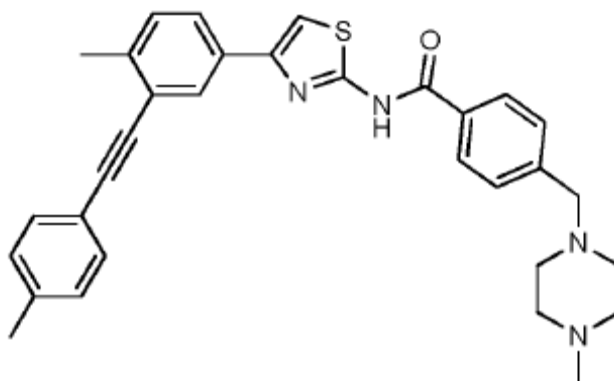
- De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.063 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (15.2 mg, 47%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.69 (dd, J = 7.8, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.41 - 7.36 (m, 3H, Har), 7.30 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.22 (s, 1H, Har), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Har), 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.49 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 160.0 (C), 159.1 (C), 149.6 (C), 144.2 (C), 134.6 (C), 133.4 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 125.8 (CH), 124.3 (C), 115.6 (C), 114.4 (CH), 108.9 (CH), 90.1 (C), 88.2 (C), 62.7 (CH₂), 55.6 (CH₃), 55.3 (2xCH₂), 53.1 (2xCH₂), 46.1 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₁N₄O₂S: Calculado 523.2162 encontrado 523.2157. Pureza: 100%.

- 25 Ejemplo 4: N-(4-(4-metil-3-(feniletil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



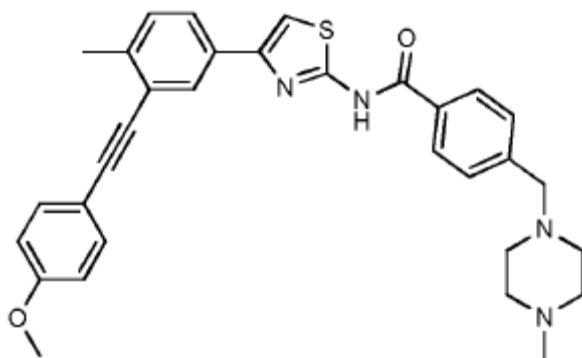
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (32 mg, 0.066 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (21.3 mg, 64%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Har), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.55 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H, Har), 7.44 - 7.34 (m, 5H, Har), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Har), 7.17 (s, 1H, Har), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.48 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 158.9 (C), 149.7 (C), 144.3 (C), 140.2 (C), 132.2 (C), 131.9 (2xCH), 131.0 (C), 130.2 (CH), 129.9 (C), 129.8 (CH), 129.67 (CH), 129.26 (C), 128.73 (2xCH), 128.63 (CH), 127.78 (CH), 126.19 (CH), 123.8 (C), 108.2 (CH), 93.9 (C), 88.5 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.3 (2xCH₂), 46.2 (CH₃), 20.8 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₀N₄OS: Calculado 507.2217 encontrado 507.2213. Pureza: 92.6%.

Ejemplo 5: N-(4-(4-metil-3-(p-toliletil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



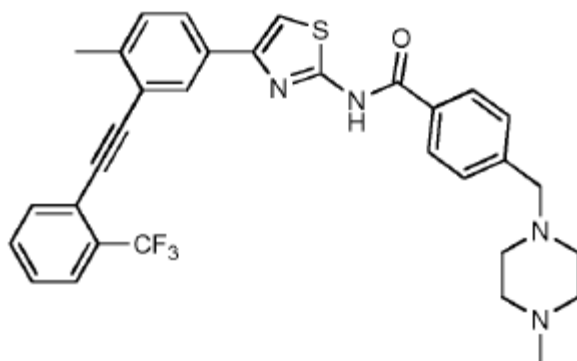
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (32 mg, 0.066 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (21.2 mg, 62%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Har), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.60 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 4H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.48 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 159.0 (C), 149.7 (C), 144.2 (C), 140.1 (C), 138.8 (C), 132.1 (C), 131.7 (2xCH), 131.0 (C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (2xCH), 129.5 (2xCH), 127.8 (2xCH), 126.0 (CH), 123.9 (C), 120.6 (C), 108.1 (CH), 94.1 (C), 87.8 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.2 (2xCH₂), 46.2 (CH₃), 21.9 (CH₃), 20.8 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₃₂N₄OS: Calculado 521.2370 encontrado 521.2373. Pureza: 95.0%.

Ejemplo 6: N-(4-(3-((4-metoxifenil)et)etil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



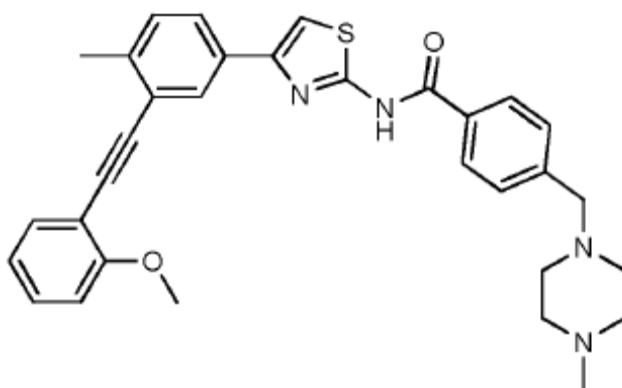
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.062 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (12 mg, 36%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Har), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Har), 7.17 (s, 1H, Har), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Har), 3.84 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 2H, CH₂), 2.53 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.83 (C), 160.02 (C), 158.70 (C), 149.79 (C), 144.23 (C), 140.07 (C), 133.33 (2xCH), 132.21 (C), 131.03 (C), 130.17 (CH), 129.76 (2xCH), 129.62 (CH), 127.79 (2xCH), 125.88 (CH), 124.14 (C), 115.91 (C), 114.40 (2xCH), 108.14 (CH), 93.93 (C), 87.21 (C), 62.68 (CH₂), 55.68 (CH₃), 55.27 (2xCH₂), 53.08 (2xCH₂), 46.06 (CH₃), 20.87 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₃₂N₄OS: Calculado 537.2319 encontrado 537.2324. Pureza: 89.3%.

Ejemplo 7: N-(4-(4-metil-3-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



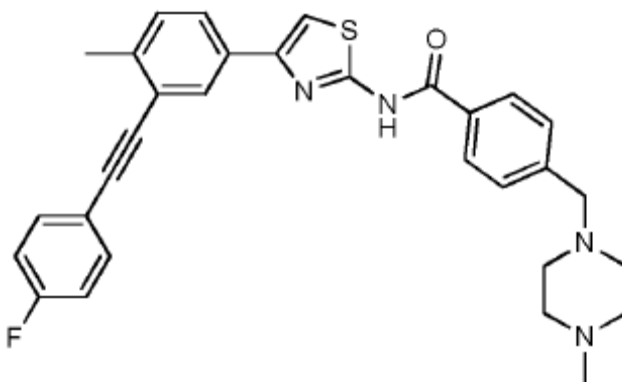
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.062 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (19.6 mg, 56%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Har), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.70 (dd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H, Har), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.55 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H, Har), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Har), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Har), 7.18 (s, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.48 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.05 (C), 159.00 (C), 149.56 (C), 144.26 (C), 140.75 (C), 134.35 (CH), 132.25 (C), 131.81 (CH), 131.49 (q, J = 30.4 Hz, C), 131.00 (C), 130.29 (CH), 130.07 (CH), 129.67 (2xCH), 128.30 (CH), 127.80 (2xCH), 126.77 (CH), 126.24 (q, J = 5.6 Hz, CH), 123.98 (d, J = 273.4 Hz, C), 123.23 (C), 122.00 (C), 108.32 (CH), 94.10 (C), 89.60 (C), 62.70 (CH₂), 55.28 (2xCH₂), 53.21 (2xCH₂), 46.13 (CH₃), 20.67 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₃₀F₃N₄OS: Calculado 575.2087 encontrado 575.2069. Pureza: 92.9%.

Ejemplo 8: N-(4-(3-((2-metoxifenil)etnil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



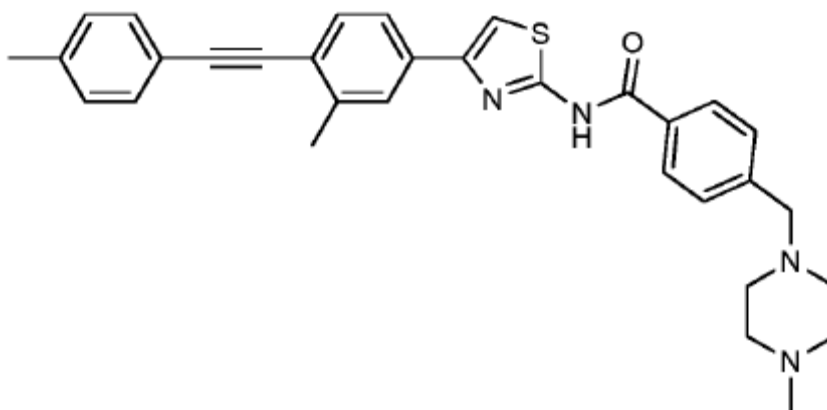
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.062 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (17.1 mg, 52%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Har), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.35 - 7.29 (m, 1H, Har), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Har), 7.17 (s, 1H, Har), 6.96 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H, Har), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Har), 3.93 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 2H, CH₂), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.50 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 160.3 (C), 158.8 (C), 149.8 (C), 144.2 (C), 140.4 (C), 133.7 (CH), 132.1 (C), 131.0 (C), 130.1 (CH), 130.1 (CH), 129.7 (2xCH), 129.6 (CH), 127.8 (2xCH), 126.1 (CH), 120.8 (CH), 113.0 (C), 111.1 (CH), 108.1 (CH), 92.6 (C), 90.3 (C), 62.7 (CH₂), 56.2 (CH₃), 55.2 (2xCH₂), 53.1 (2xCH₂), 46.1 (CH₃), 20.8 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₃₃N₄OS: Calculado 537.2319 encontrado 537.2303. Pureza: 96.9%.

Ejemplo 9: N-(4-(3-((4-fluorofenil)etnil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



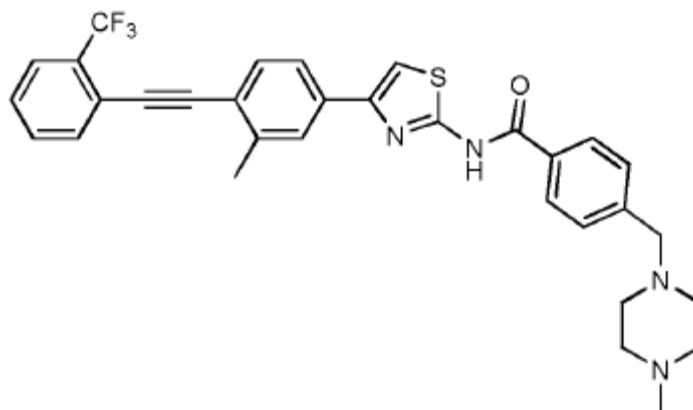
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.062 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (15.4 mg, 52%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Har), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.57 - 7.50 (m, 2H, Har), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Har), 7.17 (s, 1H, Har), 7.09 - 7.04 (m, 2H, Har), 3.56 (s, 2H, CH₂), 2.54 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.92 (C), 162.88 (d, J = 249.4 Hz, C), 158.88 (C), 149.65 (C), 144.26 (C), 140.20 (C), 133.74 (d, J = 8.3 Hz, 2xCH), 132.26 (C), 130.99 (C), 130.01 (d, J = 44.7 Hz, 2xCH), 129.73 (2xCH), 127.80 (2xCH), 126.27 (CH), 123.63 (C), 119.84 (C), 116.04 (d, J = 22.1 Hz, 2xCH), 108.24 (CH), 92.78 (C), 88.17 (C), 62.70 (CH₂), 55.24 (2xCH₂), 53.15 (2xCH₂), 46.07 (CH₃), 20.83 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₀FN₄OS: Calculado 525.2119 encontrado 525.2116. Pureza: 96.1%.

Ejemplo 10: N-(4-(3-metil-4-(p-toliletil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



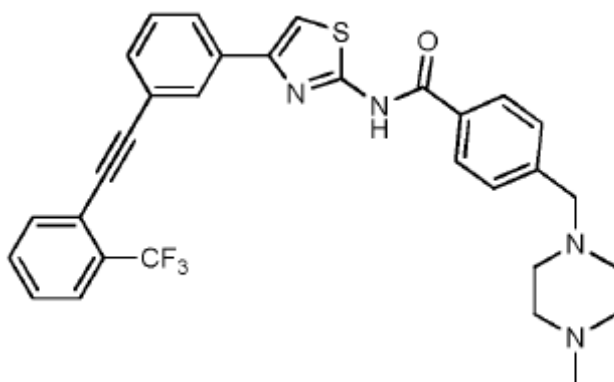
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-metil-4-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (23 mg, 0.047 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (14.2 mg, 58%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (bs, 1H, Har), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.64 (bs, 1H, Har), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.48 - 7.37 (m, 5H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.47 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 158.9 (C), 150.0 (C), 144.4 (C), 140.8 (C), 138.7 (C), 134.0 (C), 132.4 (CH), 131.7 (2xCH), 130.9 (C), 129.7 (2xCH), 129.5 (2xCH), 127.7 (2x CH), 127.2 (CH), 123.5 (CH), 123.2 (C), 120.7 (C), 108.9 (CH), 94.8 (C), 88.0 (C), 62.7 (CH₂), 55.4 (2xCH₂), 53.4 (2xCH₂), 46.3 (CH₃), 21.9 (CH₃), 21.2 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₃₃N₄OS: Calculado 521.2370 encontrado 521.2373. Pureza: 97.8%.

Ejemplo 11: N-(4-(3-metil-4-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



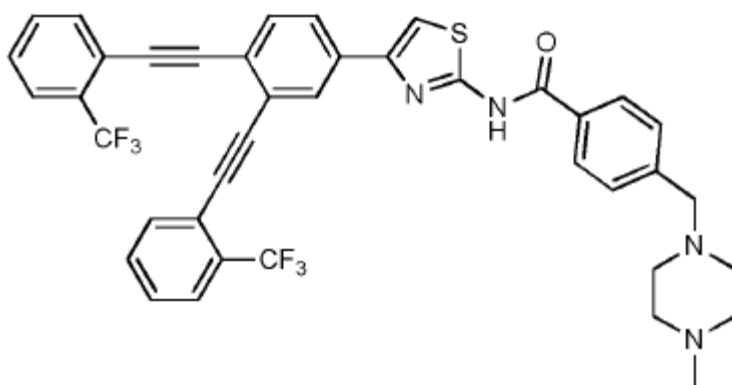
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-metil-4-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (23 mg, 0.047 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (16.1 mg, 60%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.36 (bs, 1H, NH), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.73 - 7.64 (m, 1H, Har), 7.60 - 7.37 (m, 6H, Har), 7.23 (s, 1H, Har), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.47 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 158.9 (C), 149.8 (C), 144.4 (C), 141.3 (C), 134.8 (C), 134.2 (CH), 132.9 (CH), 131.8 (CH), 131.4 (q, J = 30.3 Hz, C), 130.8 (C), 129.7 (2xCH), 128.2 (CH), 127.7 (2xCH), 127.4 (CH), 126.2 (q, J = 5.3 Hz, CH), 124.0 (d, J = 273.2 Hz, C), 123.5 (CH), 122.4 (C), 122.0 (q, J = 2.0 Hz, C), 109.3 (CH), 94.3 (C), 90.2 (C), 62.7 (CH₂), 55.4 (2xCH₂), 53.5 (2xCH₂), 46.3 (CH₃), 21.0 (CH₃). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₃₂H₃₀F₃N₄OS: Calculado 575.2087 encontrado 575.2085. Pureza: 97.8%.

Ejemplo 12: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



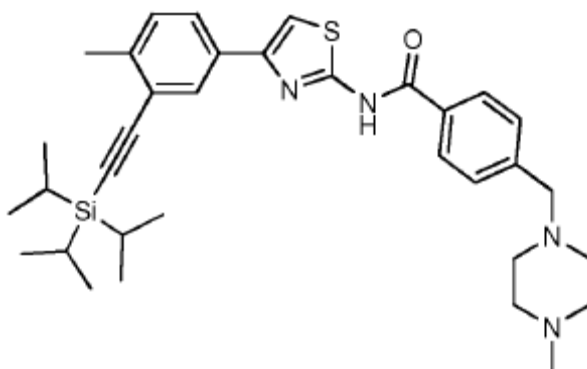
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (28 mg, 0.059 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (4.8 mg, 15%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (bs, 1H, NH), 8.01 (d, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.81 (ddd, J = 7.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Har), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Har), 7.57 - 7.45 (m, 5H, Har), 7.45 - 7.38 (m, 2H, Har), 7.25 (s, 1H, Har), 3.59 (s, 2H, CH₂), 2.55 b(s, 8H, 4xCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C), 158.6 (C), 149.5 (C), 144.3 (C), 134.9 (C), 134.1 (CH), 131.9 (q, J = 30.4 Hz, C), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 131.0 (C), 129.8 (2xCH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (2xCH), 126.8 (CH), 126.3 (q, J = 5.2 Hz, CH), 124.0 (d, J = 273.3 Hz, C), 123.6 (C), 121.8 (d, J = 2.1 Hz, C), 109.1 (CH), 95.0 (C), 85.9 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 53.0 (2xCH₂), 46.0 (CH₃). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₃₁H₂₈F₃N₄OS: Calculado 561.1903 encontrado 561.1930. Pureza: 97.0%.

Ejemplo 13: N-(4-(3,4-bis((2-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



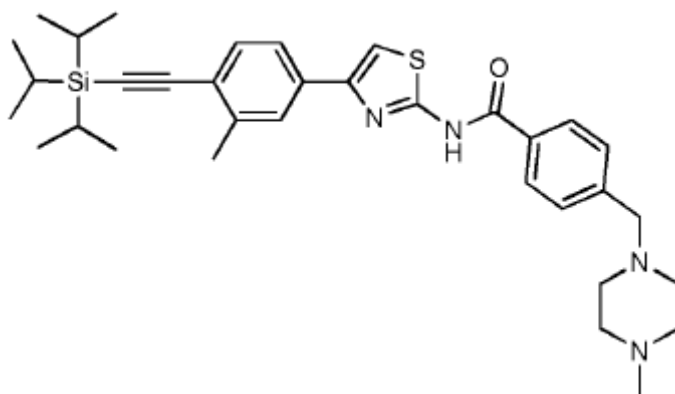
De acuerdo con el procedimiento general E utilizando N-(4-(4-bromo-3-clorofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.059 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (17.4 mg, 41%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Har), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.78 - 7.67 (m, 5H, Har), 7.58 - 7.48 (m, 3H, Har), 7.47 - 7.38 (m, 4H, Har), 7.30 (s, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.48 (s, 8H, 4xCH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 159.1 (C), 148.8 (C), 144.5 (C), 134.7 (C), 134.5 (CH), 134.3 (CH), 133.3 (CH), 131.8 (q, J = 30.7 Hz, 2xC), 131.8 (d, J = 1.5 Hz, 2xCH), 130.9 (C), 130.2 (CH), 129.7 (2xCH), 128.5 (d, J = 7.0 Hz, 2xCH), 127.8 (2xCH), 126.3 (CH), 126.2 (q, J = 5.1 Hz, 2xCH), 125.7 (C), 124.6 (C), 123.9 (d, J = 273.4 Hz, 2xC), 121.8 - 121.6 (m, 2xC), 110.0 (CH), 93.7 (d, J = 0.7 Hz, C), 93.5 (C), 90.4 (C), 89.7 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.3 (2xCH₂), 46.2 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₄₀H₃₁F₆N₄OS: Calculado 729.2117 encontrado 729.2094. Pureza: 89.0%.

Ejemplo 14: N-(4-(4-metil-3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



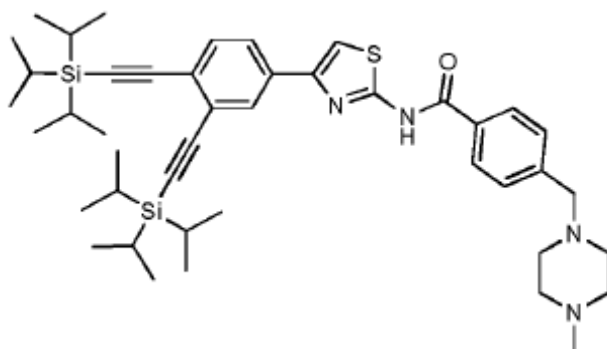
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.062 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (27.3 mg, 75%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H, Har), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.57 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, Har), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.17 - 7.12 (m, 2H, Har), 3.52 (s, 2H, CH₂), 2.47 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 21H, 3xCH(CH₃)₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 158.9 (C), 149.6 (C), 144.1 (C), 140.6 (C), 132.1 (C), 131.1 (C), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 126.1 (CH), 124.0 (C), 108.2 (CH), 105.8 (C), 95.12 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.2 (2xCH₂), 46.1 (CH₃), 21.0 (CH₃), 19.0 (6xCH₃), 11.6 (3xCH). HRMS [M+H]⁺ C₃₄H₄₇N₄OSSi: Calculado 587.3234 encontrado 587.3207. Pureza: 98.8%.

Ejemplo 15: N-(4-(3-metil-4-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



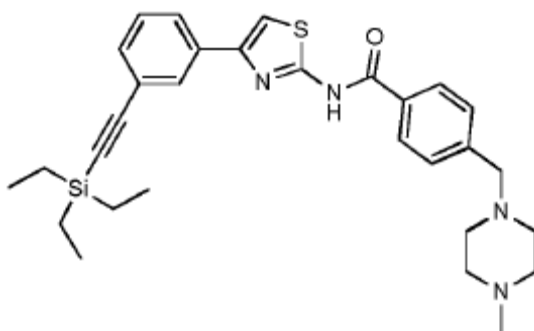
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(4-bromo-3-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (26 mg, 0.053 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (10.9 mg, 35%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.63 (s, 1H, Har), 7.53 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.46 - 7.39 (m, 3H, Har), 7.19 (s, 1H, Har), 3.56 (s, 2H, CH₂), 2.54 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 21H, 3xCH(CH₃)₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C), 158.7 (C), 150.0 (C), 144.2 (C), 141.3 (C), 134.2 (C), 133.0 (CH), 131.0 (C), 129.7 (2xCH), 127.7 (2xCH), 127.2 (CH), 123.4 (CH), 123.3 (C), 109.0 (CH), 106.0 (C), 95.9 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 52.9 (2xCH₂), 46.0 (CH₃), 21.4 (CH₃), 19.0 (6xCH₃), 11.7 (3xCH). HRMS [M+H]⁺ C₃₄H₄₇N₄OSSi: Calculado 587.3234 encontrado 587.3211. Pureza: 98.4%.

Ejemplo 16: N-(4-(3,4-bis((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



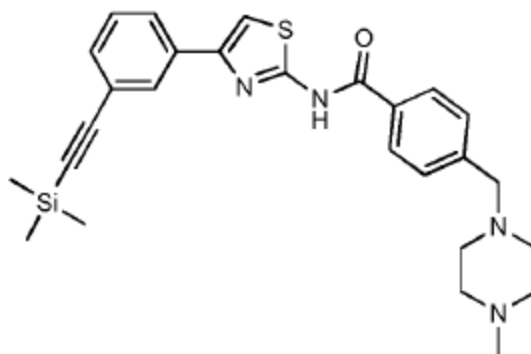
De acuerdo con el procedimiento general H utilizando N-(4-(4-bromo-3-clorofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (26 mg, 0.052 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (29.3 mg, 75%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Har), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Har), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.23 (s, 1H, Har), 3.52 (s, 2H, CH₂), 2.46 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 42H, 6xCH(CH₃)₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 159.2 (C), 149.0 (C), 144.4 (C), 134.2 (CH), 134.0 (C), 131.0 (CH), 130.9 (C), 129.7 (2xCH), 127.8 (2xCH), 126.1 (C), 125.6 (CH), 125.2 (C), 109.6 (CH), 105.8 (C), 105.5 (C), 96.2 (C), 95.4 (C), 62.8 (CH₂), 55.4 (2xCH₂), 53.4 (2xCH₂), 46.3 (CH₃), 19.1 (6xCH₃), 19.1 (6xCH₃), 11.7 (3xCH), 11.7 (3xCH). HRMS [M+H]⁺ C₄₄H₆₅N₄OSSi₂: Calculado 753.4412 encontrado 753.4398. Pureza: 87.3%.

Ejemplo 17: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trietilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



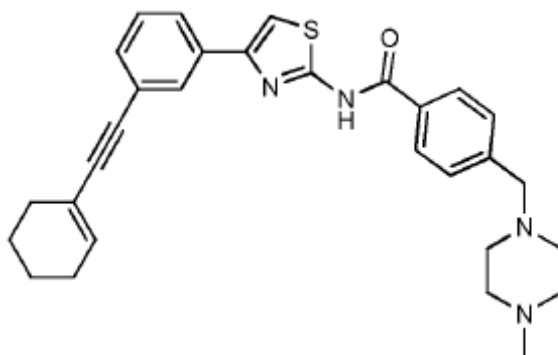
De acuerdo con el procedimiento general F utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.063 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (9.6 mg, 29%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.86 (m, 3H, Har), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Har), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Har), 7.30 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.20 (s, 1H, Har), 3.57 (s, 2H, CH₂), 2.53 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 1.06 (t, J = 7.9 Hz, 9H, 3xCH₂CH₃), 0.69 (q, J = 7.9 Hz, 6H, 3xCH₂CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C), 158.8 (C), 149.5 (C), 144.3 (C), 134.6 (C), 131.9 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.8 (2xCH), 128.9 (CH), 127.8 (2xCH), 126.3 (CH), 124.1 (C), 109.0 (CH), 106.4 (C), 92.3 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 53.0 (2xCH₂), 46.1 (CH₃), 7.9 (3xCH₂CH₃), 4.8 (3xCH₂CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₉N₄OSSi: Calculado 531.2608 encontrado 531.2600. Pureza: 99.2%.

Ejemplo 18: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



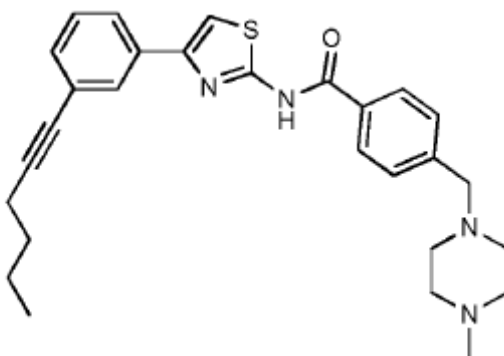
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (51 mg, 0.109 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (8.6 mg, 16%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.73 (ddd, J = 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.38 (ddd, J = 7.6, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.30 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 3.57 (s, 2H, CH₂), 2.55 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 0.26 (s, 9H, 3xCH₃Si). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C), 158.7 (C), 149.5 (C), 144.2 (C), 134.6 (C), 131.7 (CH), 131.0 (C), 129.9 (CH), 129.8 (2xCH), 129.0 (CH), 127.8 (2xCH), 126.4 (CH), 123.9 (C), 109.0 (CH), 105.1 (C), 94.8 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 52.9 (2xCH₂), 46.0 (CH₃), 0.3 (3xCH₃Si). HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₃N₄OSSi: Calculado 489.2132 encontrado 489.2110. Pureza: 97.7%.

Ejemplo 19: N-(4-(3-(ciclohex-1-en-1-iletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



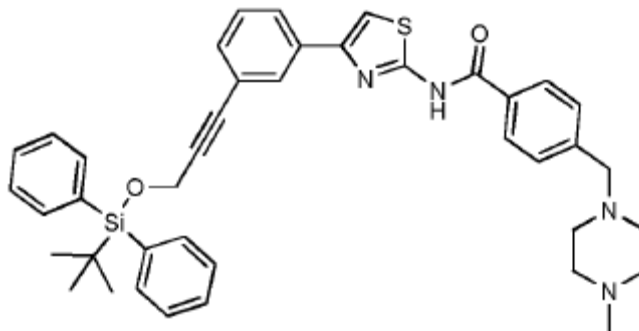
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (12.4 mg, 39%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.81 (m, 3H, Har), 7.67 (ddd, J = 7.4, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Har), 7.19 (s, 1H, Har), 6.25 - 6.21 (m, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.51 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.28 - 2.11 (m, 4H, H_{cycl}), 1.75 - 1.57 (m, 4H, H_{cycl}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 158.9 (C), 149.7 (C), 144.2 (C), 135.8 (CH), 134.6 (C), 131.2 (CH), 131.0 (C), 129.7 (2xCH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (2xCH), 125.6 (CH), 124.5 (C), 121.0 (C), 108.8 (CH), 91.9 (C), 86.9 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.1 (2xCH₂), 46.1 (CH₃), 29.6 (CH_{cycl}), 26.1 (CH_{cycl}), 22.7 (CH_{cycl}), 21.8 (CH_{cycl}). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₃N₄OS: Calculado 497.2370 encontrado 497.2355. Pureza: 95.2%.

Ejemplo 20: N-(4-(3-(hex-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



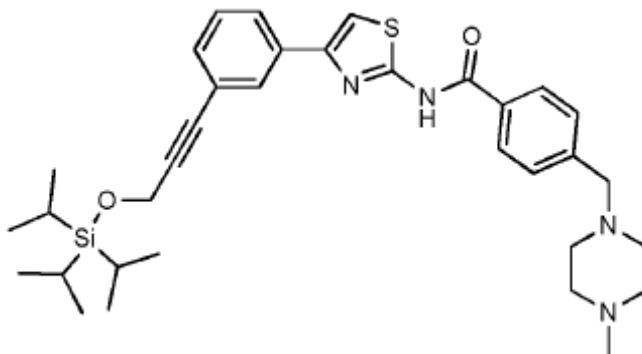
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (16.5 mg, 55%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.75 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.61 (ddd, J = 7.1, 1.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.26 - 7.20 (m, 2H, Har), 7.12 (s, 1H, Har), 3.51 (s, 2H, CH₂), 2.49 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.57 - 1.48 (m, 2H, CH₂), 1.47 - 1.39 (m, 2H, CH₂), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C), 158.7 (C), 149.8 (C), 144.1 (C), 134.6 (C), 131.4 (CH), 131.0 (C), 129.7 (2xCH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (2xCH), 125.5 (CH), 124.9 (C), 108.8 (CH), 91.1 (C), 80.7 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 52.8 (2xCH₂), 45.9 (CH₃), 31.2 (CH₂), 22.4 (CH₂), 19.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₂₈H₃₃N₄OS: Calculado 473.2370 encontrado 473.2378. Pureza: 85.1 %.

Ejemplo 21: N-(4-(3-(3-((tert-butildifenilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



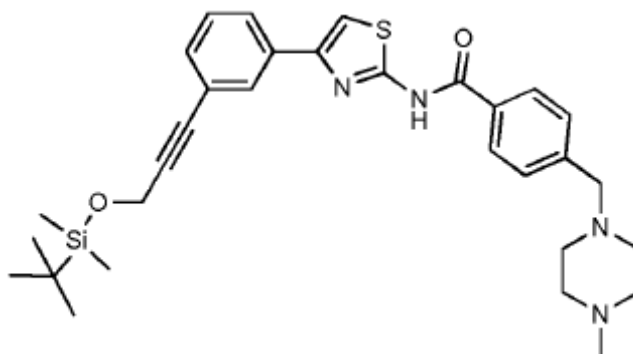
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (21.5 mg, 50%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.80 - 7.74 (m, 5H, Har), 7.72 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H, Har), 7.46 - 7.36 (m, 8H, Har), 7.31 - 7.26 (m, 2H, Har), 7.18 (s, 1H, Har), 4.56 (s, 2H, CH₂), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.52 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 158.8 (C), 149.6 (C), 144.2 (C), 136.0 (4xCH), 134.6 (C), 133.5 (C), 131.4 (CH), 131.0 (C), 130.1 (2xCH), 129.7 (2xCH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (4xCH), 127.8 (2xCH), 126.1 (CH), 123.7 (C), 108.9 (CH), 88.2 (C), 85.2 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 53.5 (CH₂), 53.0 (2xCH₂), 46.0 (CH₃), 27.1 (3xCH₃), 19.6 (C). HRMS [M+H]⁺ C₄₁H₄₅N₄O₂SSi: Calculado 685.3027 encontrado 685.3044. Pureza: 97.6%.

Ejemplo 22: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-((trisisopropilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il) benzamida



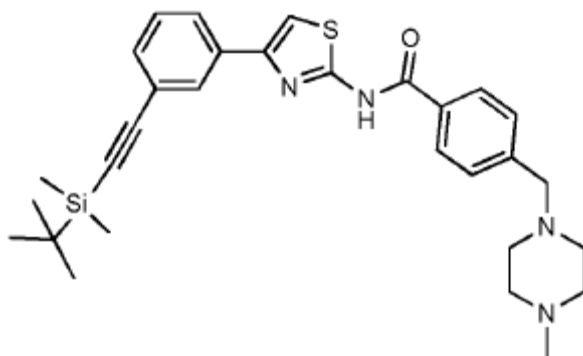
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (15.8 mg, 42%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.83 (m, 3H, Har), 7.72 (ddd, J = 7.4, 1.6, 1.6 Hz, 1H, Har), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.34 (ddd, J = 7.6, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Har), 7.19 (s, 1H, Har), 4.62 (s, 2H, CH₂), 3.56 (s, 2H, CH₂), 2.53 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 1.12 (d, J = 5.8 Hz, 21H, ((CH₃)₂CH)₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C), 158.8 (C), 149.6 (C), 144.2 (C), 134.7 (C), 131.4 (CH), 131.0 (C), 129.7 (2xCH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (2xCH), 126.2 (CH), 123.8 (C), 108.9 (CH), 88.7 (C), 84.6 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 53.0 (CH₂), 52.8 (2xCH₂), 46.0 (CH₃), 18.3 (6xCH₃), 12.4 (3xCH). HRMS [M+H]⁺ C₃₄H₄₇N₄O₂SSi: Calculado 603.3184 encontrado 603.3192. Pureza: 95.6%.

Ejemplo 23: N-(4-(3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



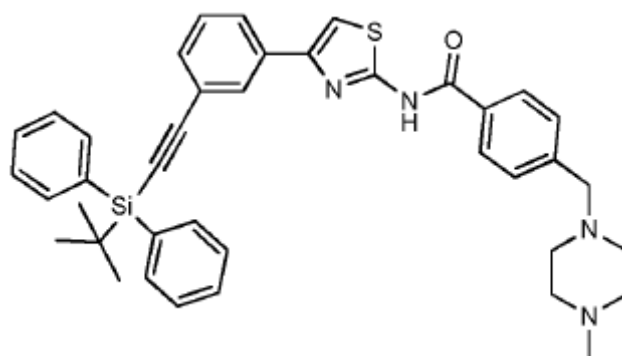
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (14.1 mg, 40%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 - 7.84 (m, 3H, Har), 7.73 (ddd, J = 7.4, 1.6, 1.6 Hz, 1H, Har), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.35 (ddd, J = 7.6, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ha), 7.19 (s, 1H, Har), 4.56 (s, 2H, CH₂), 3.57 (s, 2H, CH₂), 2.54 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.18 (s, 6H, (CH₃)₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C), 158.7 (C), 149.6 (C), 144.2 (C), 134.7 (C), 131.4 (CH), 131.0 (C), 129.8 (2xCH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (2xCH), 126.2 (CH), 123.8 (C), 108.9 (CH), 88.5 (C), 84.9 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 52.9 (CH₂), 52.6 (2xCH₂), 46.0 (CH₃), 26.2 ((CH₃)₃CSi), 18.7 ((CH₃)₃CSi), -4.7 ((CH₃)₂Si). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₄₁N₄O₂SSi: Calculado 561.2714 encontrado 561.2730. Pureza: 97.5%.

Ejemplo 24: N-(4-(3-((tert-butildimetilsilil)etynil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



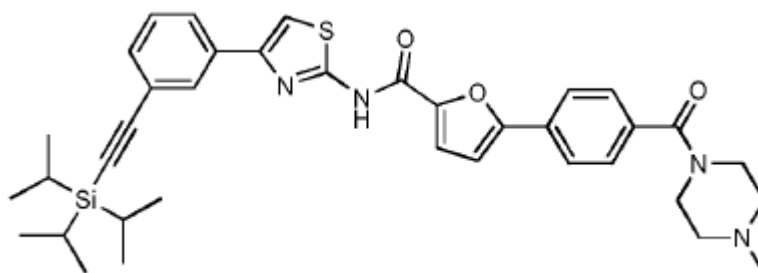
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (19.5 mg, 58%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.70 (ddd, J = 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.36 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.50 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.19 (s, 6H, (CH₃)₂Si). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 158.9 (C), 149.5 (C), 144.3 (C), 134.6 (C), 131.7 (CH), 131.0 (C), 129.9 (CH), 129.7 (2xCH), 128.9 (CH), 127.7 (2xCH), 126.3 (CH), 124.0 (C), 109.0 (CH), 105.8 (C), 93.1 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.2 (2xCH₂), 46.1 (CH₃), 26.5 ((CH₃)₃CSi), 17.0 ((CH₃)₃CSi), -4.23 ((CH₃)₂Si). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₉N₄O₂SSi: Calculado 531.2608 encontrado 531.2612. Pureza: 93.0%.

Ejemplo 25: N-(4-(3-((tert-butildifenilsilil)etynil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



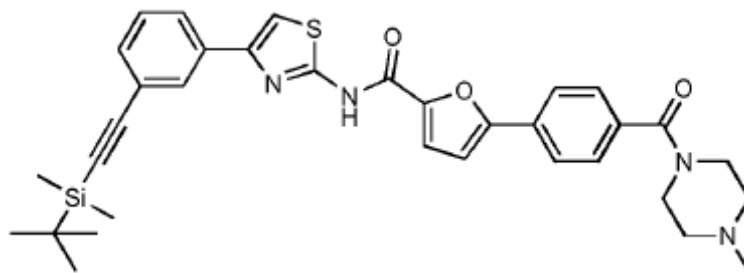
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (20.6 mg, 50%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.82 - 7.78 (m, 6H, Har), 7.71 (ddd, J = 7.9, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.45 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.38 - 7.31 (m, 9H, Har), 7.17 (s, 1H, Har), 3.48 (s, 2H, CH₂), 2.44 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C), 158.8 (C), 149.4 (C), 144.3 (C), 136.0 (4xCH), 134.8 (C), 133.6 (2xC), 132.0 (CH), 131.0 (C), 130.0 (CH), 129.9 (2xCH), 129.8 (2xCH), 129.1 (CH), 128.1 (4xCH), 127.8 (2xCH), 126.8 (CH), 123.8 (C), 109.1 (CH), 90.0 (C), 82.9 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 53.0 (2xCH₂), 46.0 (CH₃), 27.5 (3xCH₃), 19.1 (C). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₉N₄O₂SSi: Calculado 531.2608 encontrado 531.2612. Pureza: 100%.

Ejemplo 26: 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-((trisisopropilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il)furan-2-carboxamida



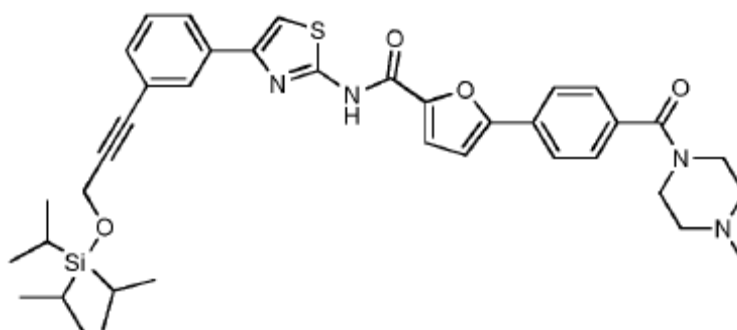
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida (30 mg, 0.054 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (11.1 mg, 32%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.70 (ddd, J = 7.8, 2.7, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.42 (ddd, J = 7.8, 2.6, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Har), 7.31 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.18 (s, 1H, Har), 6.83 (d, J = 3.7 Hz, 1H, Har), 3.87 (bs, 2H, CH₂), 3.56 (bs, 2H, CH₂), 2.53 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 21H, 3x (CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 157.8 (C), 156.3 (C), 155.5 (C), 149.9 (C), 145.6 (C), 136.3 (C), 134.6 (C), 132.1 (CH), 130.7 (C), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (2xCH), 126.3 (CH), 125.1 (2xCH), 124.4 (C), 119.7 (CH), 109.3 (CH), 107.0 (C), 91.2 (C), 55.2 (2xCH₂), 55.0 (2xCH₂), 46.1 (CH₃), 19.0 (3x(CH₃)₂CH), 11.7 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₇H₄₅N₄O₃SSi: Calculado 653.2976 encontrado 653.2959. Pureza: 93.2%.

Ejemplo 27: N-(4-(3-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida



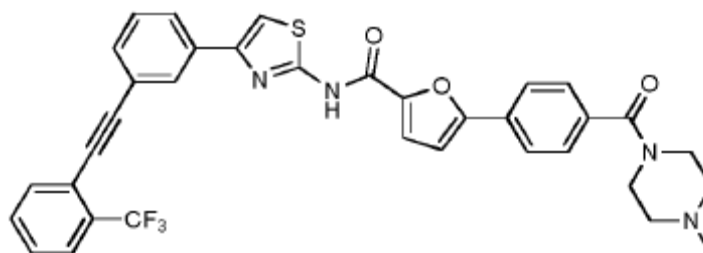
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida (30 mg, 0.054 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (7.7 mg, 24%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (s, 1H, NH), 7.81 (dd, J = 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.67 (ddd, J = 7.8, 2.9, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 2H, Har), 7.38 (ddd, J = 7.8, 2.6, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.29 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H, Har), 7.16 (s, 1H, Har), 6.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H, Har), 3.84 (bs, 2H, CH₂), 3.52 (bs, 2H, CH₂), 2.49 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 9H, 3xCH₃), 0.20 (s, 6H, 2xCH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 157.9 (C), 156.2 (C), 155.5 (C), 149.8 (C), 145.6 (C), 136.4 (C), 134.6 (C), 131.9 (CH), 130.6 (C), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (2xCH), 126.4 (CH), 125.1 (2xCH), 124.0 (C), 119.7 (CH), 109.3 (CH), 109.2 (CH), 105.7 (C), 93.2 (C), 55.3 (2xCH₂), 54.9 (2xCH₂), 46.2 (CH₃), 26.2 (3xCH₃), 17.1 (C), -4.22 (2xCH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₄H₃₉N₄O₃SSi: Calculado 611.2507 encontrado 611.2488. Pureza: 95.7%.

Ejemplo 28: 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-(3-((trisisopropilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida



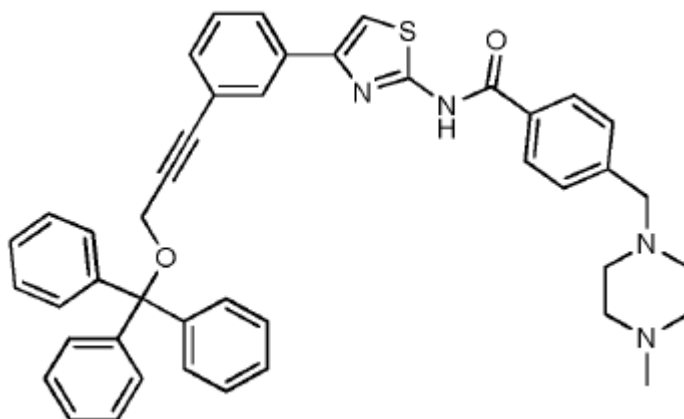
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida (30 mg, 0.054 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (3.5 mg, 10%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.14 (bs, 1H, NH), 7.80 - 7.66 (m, 4H, Har), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Har), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 2H, Har), 7.34 - 7.27 (m, 2H, Har), 7.12 (s, 1H, Har), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Har), 4.56 (s, 2H, CH₂), 3.96 (bs, 4H, 2xCH₂), 3.43 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.78 (s, 3H, CH₃), 1.08 - 1.03 (m, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C), 164.6 (C), 157.7 (C), 155.8 (C), 155.3 (C), 145.9 (C), 134.3 (C), 131.7 (CH), 131.6 (C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (2xCH), 126.3 (CH), 125.4 (2xCH), 123.9 (C), 119.7 (CH), 111.5 (C), 109.9 (CH), 109.2 (CH), 88.8 (C), 84.5 (C), 53.8 (2xCH₂), 52.8 (2xCH₂), 44.0 (CH₃), 30.0 (CH₂), 18.3 (3x(CH₃)₂CH), 12.4 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₈H₄₇N₄O₄SSi: Calculado 683.3082 encontrado 683.3075. Pureza: 61%.

Ejemplo 29: 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-(2-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida



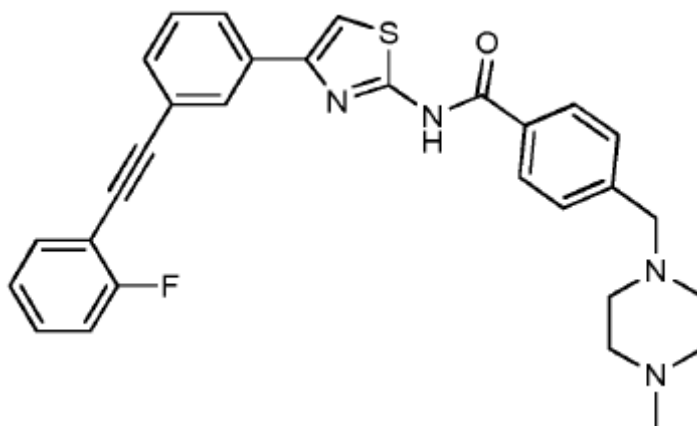
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida (30 mg, 0.054 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (13.8 mg, 40%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.33 (s, 1H, NH), 7.86 (s, 1H, Har), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.62 (dd, J = 7.5, 4.3 Hz, 2H, Har), 7.50 - 7.27 (m, 8H, Har), 7.14 (s, 1H, Har), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Har), 3.88 (bs, 2H, CH₂), 3.66 (bs, 2H, CH₂), 2.69 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C), 157.9 (C), 156.1 (C), 155.5 (C), 149.7 (C), 145.7 (C), 134.8 (C), 134.2 (CH), 131.9 (C), 131.8 (CH), 131.8 (q, J = 30.3 Hz, C), 131.6 (CH), 131.0 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (2xCH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (q, J = 4.7 Hz, CH), 125.2 (2xCH), 123.9 (d, J = 273.6 Hz, C), 123.6 (C), 121.7 (d, J = 1.2 Hz, C), 119.7 (CH), 109.4 (d, J = 3.5 Hz, CH), 94.9 (C), 85.9 (C), 54.6 (2xCH₂), 54.5 (2xCH₂), 45.3 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₅H₂₈F₃N₄O₃S: Calculado 641.1829 encontrado 641.1805. Pureza: 91.1%.

Ejemplo 30: 4-(4-(4-metilpiperazina-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-(triloxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)benzamida



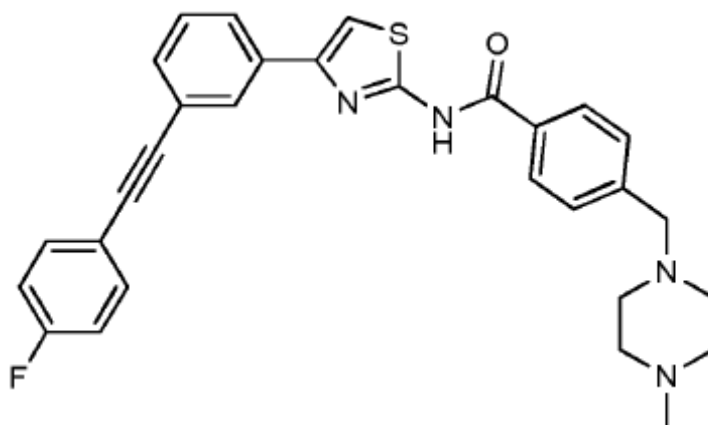
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (11.4 mg, 26%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (bs, 1H, NH), 7.88 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.75 (ddd, J = 6.7, 2.0, 2.0 Hz, 1H, Har), 7.55 - 7.50 (m, 6H, Har), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.37 - 7.30 (m, 9H, Har), 7.28 (dd, J = 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.24 (ddd, J = 6.0, 1.2, 1.2 Hz, 1H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 4.01 (s, 2H, CH₂), 3.57 (s, 2H, CH₂), 2.51 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C), 158.6 (C), 149.6 (C), 144.4 (C), 143.8 (4xC), 134.7 (C), 131.6 (CH), 130.9 (C), 129.8 (2xCH), 129.7 (CH), 129.0 (6xCH), 128.3 (6xCH), 127.7 (2xCH), 127.5 (4xCH), 126.2 (CH), 123.7 (C), 108.9 (CH), 87.9 (C), 86.5 (C), 85.4 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 54.0 (CH₂), 53.2 (2xCH₂), 46.2 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₄₄H₄₁N₄O₂S: Calculado 689.2945 encontrado 689.2911. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 31: N-(4-(3-((2-fluorofenil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



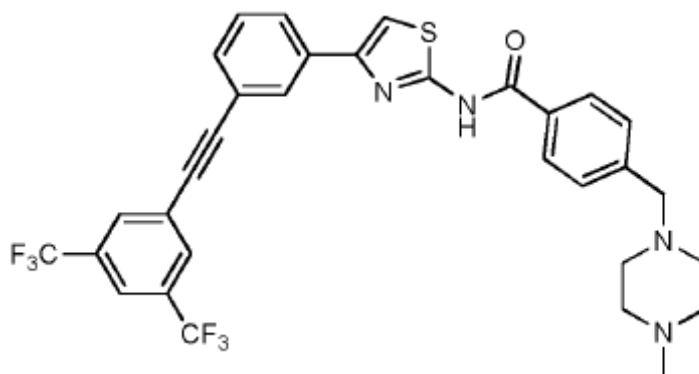
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (12 mg, 37%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (bs, 1H, NH), 7.86 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H, Har), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.65 (ddd, J = 7.9, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.47 (ddd, J = 7.3, 7.3, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.36 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.28 - 7.21 (m, 2H, Har), 7.16 (s, 1H, Har), 7.10 - 7.06 (m, 1H, Har), 7.06 - 7.02 (m, 1H, Har), 3.46 (s, 2H, CH₂), 2.41 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C), 163.0 (d, J = 251.7 Hz, C), 159.3 (C), 149.6 (C), 144.3 (C), 134.8 (C), 133.9 (d, J = 0.9 Hz, CH), 131.5 (CH), 131.0 (C), 130.5 (d, J = 7.9 Hz, CH), 129.7 (3xCH), 129.1 (CH), 127.9 (2xCH), 126.6 (CH), 124.4 (d, J = 3.7 Hz, CH), 123.7 (C), 116.0 (d, J = 20.9 Hz, CH), 112.2 (d, J = 15.6 Hz, C), 109.1 (CH), 94.6 (d, J = 3.2 Hz, C), 83.4 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.2 (2xCH₂), 46.2 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₂₈FN₄OS: Calculado 511.1962 encontrado 511.1948. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 32: N-(4-(3-((4-fluorofenil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



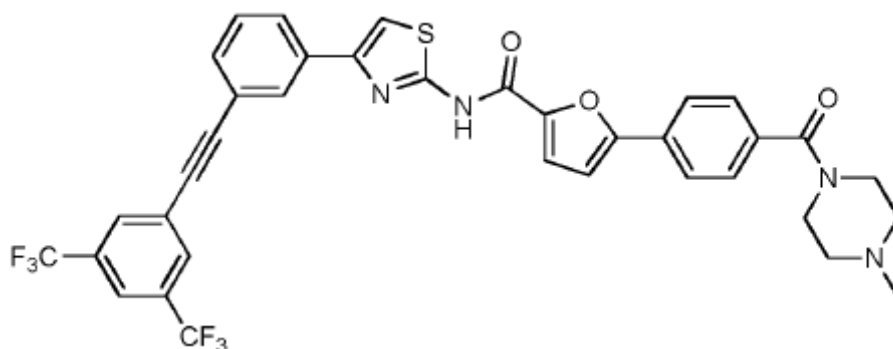
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (14.2 mg, 44%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, J = 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H, Har), 7.74 - 7.70 (m, 1H, Har), 7.56 - 7.49 (m, 2H, Har), 7.42 - 7.36 (m, 3H, Har), 7.32 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Har), 7.06 (ddd, J = 8.6, 8.6, 1.8 Hz, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.50 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 162.9 (d, J = 249.5 Hz, C), 159.1 (C), 149.5 (C), 144.2 (C), 134.7 (C), 133.9 (d, J = 8.3 Hz, 2xCH), 131.2 (CH), 130.9 (C), 129.7 (2xCH), 129.3 (d, J = 44.3 Hz, 2xCH), 127.8 (2xCH), 126.2 (CH), 123.8 (C), 119.5 (C), 116.0 (d, J = 22.1 Hz, 2xCH), 109.0 (CH), 89.1 (C), 88.9 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 53.1 (2xCH₂), 46.0 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₂₈FN₄OS: Calculado 511.1962 encontrado 511.1969. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 33: N-(4-(3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



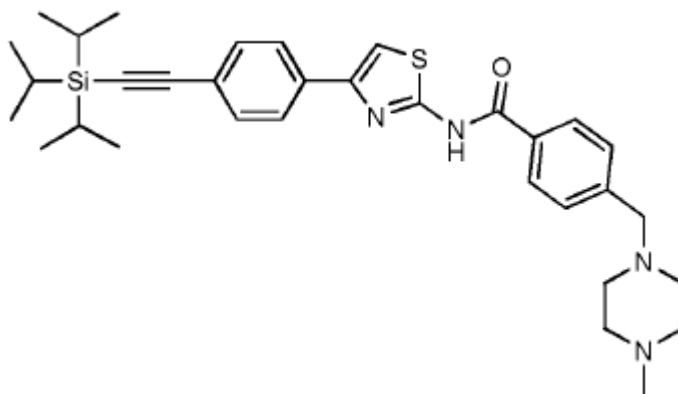
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (60 mg, 0.127 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (63 mg, 79%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.04 (bs, 1H, NH), 7.97 (bs, 2H, Har), 7.92 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 2H, Har), 7.82 (bs, 1H, Har), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.71 (ddd, J = 7.8, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.37 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.29 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.24 (s, 1H, Har), 3.49 (s, 2H, CH₂), 2.45 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C), 159.6 (C), 149.2 (C), 144.2 (C), 134.8 (C), 132.4 (q, J = 33.8 Hz, 2xC), 131.8 (CH), 131.8 (CH), 131.2 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.5 (2xCH), 129.1 (CH), 127.8 (2xCH), 126.9 (CH), 125.8 (C), 123.3 (d, J = 267.3 Hz, 2xC), 122.6 (C), 122.1 - 121.8 (m, CH), 109.2 (CH), 92.8 (C), 86.9 (C), 62.6 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.1 (2xCH₂), 46.1 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₂₇F₆N₄OS: Calculado 629.1804 encontrado 629.1779. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 34: N-(4-(3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)thiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1- carbonil)fenil)furan-2-carboxamida



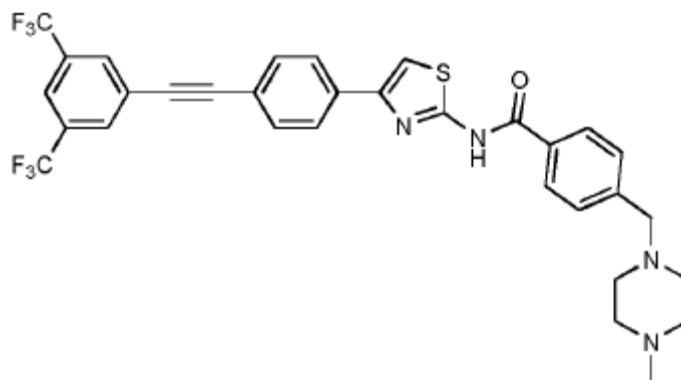
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida (30 mg, 0.054 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (7.8 mg, 21%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (bs, 1H, NH), 8.01 (bs, 2H, Har), 7.92 (bs, 1H, Har), 7.84 (bs, 1H, Har), 7.67 - 7.64 (m, 1H, Har), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.43 - 7.38 (m, 2H, Har), 7.33 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.19 (s, 1H, Har), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Har), 3.84 (bs, 2H, CH₂), 3.50 (bs, 2H, CH₂), 2.53 (bs, 2H, CH₂), 2.42 (bs, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C), 158.5 (C), 156.3 (C), 155.8 (C), 149.6 (C), 145.6 (C), 136.6 (C), 134.9 (C), 132.4 (q, J = 33.6 Hz, 2xC), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 131.4 (CH), 130.6 (C), 130.1 (CH), 129.3 (CH), 128.2 (2xCH), 127.1 (CH), 125.9 (C), 125.1 (2xCH), 123.4 (d, J = 277.4 Hz, 2xC), 122.7 (C), 122.1 - 122.0 (m, CH), 119.9 (CH), 109.6 (CH), 109.2 (CH), 92.8 (C), 87.1 (C), 55.6 (2xCH₂), 55.1 (2xCH₂), 46.3 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₆H₂₇F₆N₄O₃S: Calculado 709.1703 encontrado 709.1670. Pureza: 96.3%.

Ejemplo 35: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(4-((trisisopropilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il) benzamida



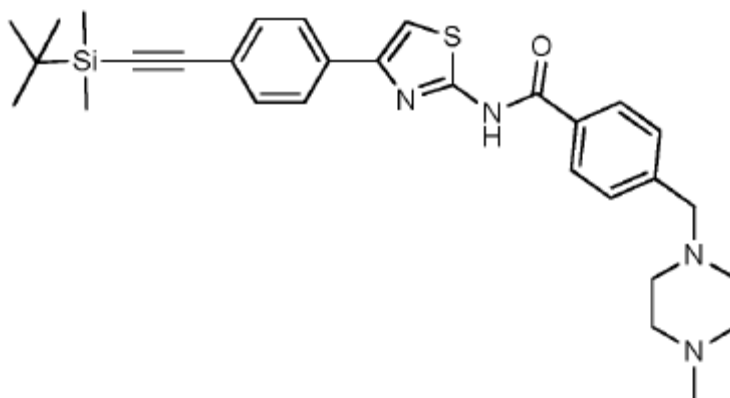
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(4-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (24 mg, 66%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (bs, 1H, NH), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 3.51 (s, 2H, CH₂), 2.46 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.23 (C), 159.14 (C), 149.76 (C), 144.20 (C), 134.22 (C), 132.63 (2xCH), 130.92 (C), 129.62 (2xCH), 127.77 (2xCH), 126.00 (2xCH), 123.31 (C), 109.14 (CH), 107.19 (C), 91.91 (C), 62.68 (CH₂), 55.31 (2xCH₂), 53.17 (2xCH₂), 46.14 (CH₃), 19.02 (3x(CH₃)₂CH), 11.64 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₄₅N₄OSSi: Calculado 573.3078 encontrado 573.3064. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 36: N-(4-(4-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



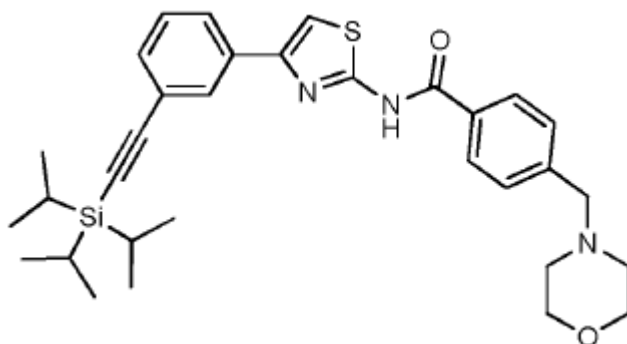
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(4-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (27 mg, 68%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (bs, 1H, NH), 7.95 (bs, 2H, Har), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.82 - 7.81 (m, 1H, Har), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.50 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 159.1 (C), 149.4 (C), 144.3 (C), 135.2 (C), 132.5 (2xCH), 132.3 (d, J = 33.8 Hz, 2xC), 131.7 (CH), 131.7 (CH), 130.9 (C), 129.7 (2xCH), 127.8 (2xCH), 126.3 (2xCH), 125.9 (C), 123.3 (d, J = 272.9 Hz, 2xC), 121.9 - 121.8 (m, CH), 121.5 (C), 109.7 (CH), 93.0 (C), 87.5 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.1 (2xCH₂), 46.1 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₂₇F₆N₄OS: Calculado 629.1804 encontrado 629.1791. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 37: N-(4-(4-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



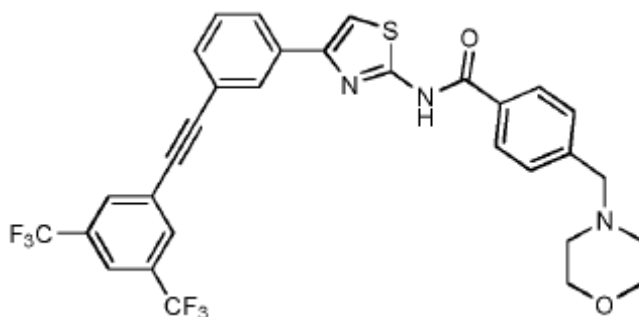
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(4-bromofenil)thiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (20.7 mg, 62%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (bs, 1H, NH), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.16 (s, 1H, Har), 3.45 (s, 2H, CH₂), 2.44 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.12 (s, 6H, (CH₃)₂Si). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C), 159.2 (C), 149.6 (C), 143.9 (C), 134.2 (C), 132.6 (2xCH), 130.9 (C), 129.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 125.9 (2xCH), 122.9 (C), 109.2 (CH), 105.7 (C), 93.8 (C), 62.5 (CH₂), 55.1 (2xCH₂), 52.8 (2xCH₂), 45.9 (CH₃), 26.5 ((CH₃)₃CSi), 17.1 ((CH₃)₃CSi), -4.3 ((CH₃)₂Si). HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₉N₄OSSi: Calculado 531.2608 encontrado 531.2595. Pureza: 94.5%.

Ejemplo 38: 4-(morfolinometil)-N-(4-(3-((trisisopropilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il) benzamida



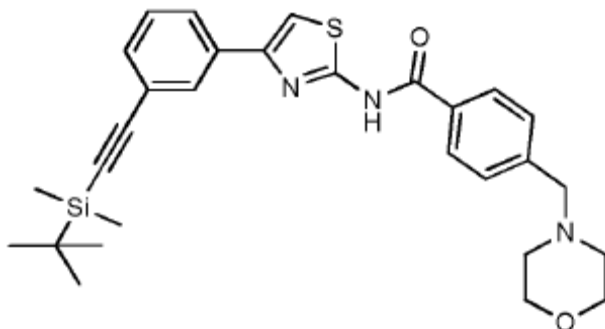
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida (32.5 mg, 0.071 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (39.7 mg, quanti.) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (bs, 1H, NH), 7.87 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.71 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.41 - 7.36 (m, 3H, Har), 7.30 (s, 1H, Har), 7.30 - 7.28 (m, 1H, Har), 3.75 (t, J = 4.5 Hz, 4H, 2xCH₂), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.45 (t, J = 4.3 Hz, 4H, 2xCH₂), 1.17 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 159.2 (C), 149.5 (C), 143.8 (C), 134.5 (C), 131.8 (CH), 131.0 (C), 129.7 (CH), 129.6 (2xCH), 128.8 (CH), 127.8 (2xCH), 126.1 (CH), 124.2 (C), 109.0 (CH), 107.0 (C), 91.2 (C), 67.2 (2xCH₂), 63.1 (CH₂), 53.9 (2xCH₂), 19.0 (3x(CH₃)₂CH), 11.6 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₄₂N₃O₂SSi: Calculado 560.2762 encontrado 560.2741. Pureza: 98.2%.

Ejemplo 39: N-(4-(3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida



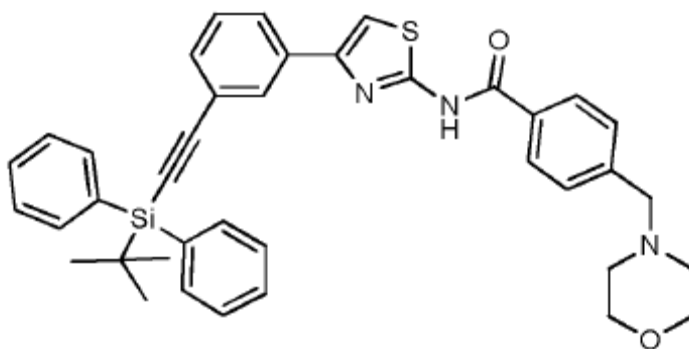
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida (30 mg, 0.065 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (EA/MeOH 98:2) proporcionó el producto (34.1 mg, 85%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.69 (bs, 1H, NH), 7.99 (bs, 2H, Har), 7.95 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.86 - 7.82 (m, 3H, Har), 7.76 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.43 - 7.38 (m, 3H, Har), 7.34 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.26 (s, 1H, Har), 3.74 (bs, 4H, 2xCH₂), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.45 (bs, 4H, 2xCH₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 159.3 (C), 149.2 (C), 139.6 (C), 134.8 (C), 132.3 (q, J = 33.7 Hz, 2xC), 131.8 (CH), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 129.9 (2xCH), 129.2 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.0 (CH), 125.8 (C), 123.3 (d, J = 272.8 Hz, 2xC), 122.6 (C), 122.1 - 122.0 (m, CH), 121.9 (C), 109.3 (CH), 92.8 (C), 87.0 (C), 67.1 (2xCH₂), 63.1 (CH₂), 53.8 (2xCH₂). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₂₄F₆N₃O₂S: Calculado 616.1488 encontrado 616.1469. Pureza: 93.9%.

Ejemplo 40: N-(4-(3-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida



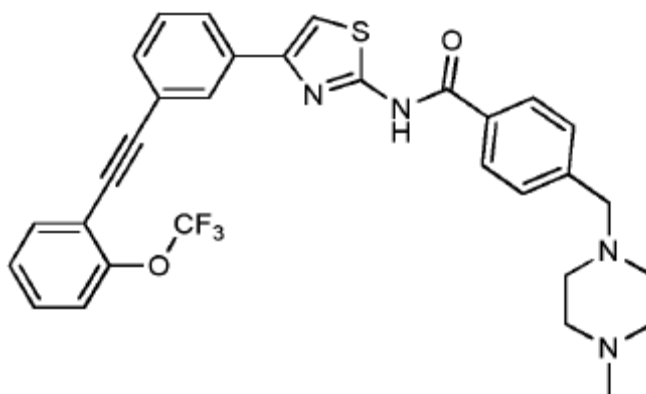
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida (30 mg, 0.065 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (EA/MeOH 98:2) proporcionó el producto (33.0 mg, 97%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (bs, 1H, NH), 7.80 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.65 (ddd, J = 7.8, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.31 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.22 (s, 1H, Har), 7.21 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 3.72 (t, J = 4.3 Hz, 4H, 2xCH₂), 3.50 (s, 2H, CH₂), 2.41 (t, J = 4.3 Hz, 4H, 2xCH₂), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂Si). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C), 159.4 (C), 149.5 (C), 143.7 (C), 134.4 (C), 131.7 (CH), 131.0 (C), 129.8 (CH), 129.6 (2xCH), 128.8 (CH), 127.8 (2xCH), 126.2 (CH), 123.9 (C), 109.0 (CH), 105.7 (C), 93.1 (C), 67.2 (2xCH₂), 63.1 (CH₂), 53.9 (2xCH₂), 26.5 ((CH₃)₃CSi), 17.0 ((CH₃)₃CSi), -4.2 ((CH₃)₂Si). HRMS [M+H]⁺ C₂₉H₃₆N₃O₂SSi: Calculado 518.2292 encontrado 518.2274. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 41: N-(4-(3-((tert-butildifenilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida



De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida (30 mg, 0.065 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (EA/MeOH 98:2) proporcionó el producto (38.5 mg, 92%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (bs, 1H, NH), 7.96 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.90 - 7.86 (m, 4H, Har), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.74 (ddd, J = 7.9, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.49 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.45 - 7.40 (m, 6H, Har), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.31 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H, Har), 7.25 (s, 1H, Har), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 4H, 2xCH₂), 3.51 (s, 2H, CH₂), 2.40 (t, J = 4.3 Hz, 4H, 2xCH₂), 1.17 (s, 9H, (CH₃)₃CSi). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 159.2 (C), 149.4 (C), 143.7 (C), 135.9 (CH), 134.7 (C), 133.5 (2xC), 132.0 (CH), 131.0 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 123.7 (C), 109.2 (CH), 109.0 (C), 90.0 (C), 67.2 (2xCH₂), 63.1 (CH₂), 53.8 (2xCH₂), 27.5 (3xCH₃), 19.1 ((CH₃)₃CSi). HRMS [M+H]⁺ C₃₉H₄₀N₃O₂SSi: Calculado 642.2605 encontrado 642.2604. Pureza: 100.0%.

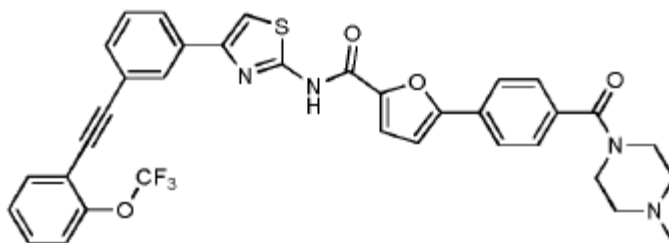
Ejemplo 42: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometoxi)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (30 mg, 0.064 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (24.7 mg, 68%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.66 (bs, 1H, NH), 7.91 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.73 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.63 - 7.59 (m, 1H, Har), 7.42 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.39 - 7.34 (m, 3H, Har), 7.34 - 7.28 (m, 3H, Har), 7.24 (s, 1H, Har), 3.52 (s, 2H, CH₂), 2.49 (bs, 8H, 2xCH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C), 159.2 (C), 149.6 (C), 149.4 (C), 144.2 (C), 134.7 (C), 133.9 (CH), 131.5 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.6 (2xCH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (2xCH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 123.5 (C), 121.7 (CH), 120.9 (d, J = 258.3 Hz, C), 118.3 (C), 109.1

(CH), 94.7 (C), 84.1 (C), 62.6 (CH₂), 55.2 (2xCH₂), 53.0 (2xCH₂), 46.0 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₂₈F₃N₄O₂S: Calculado 577.1880 encontrado 577.1871. Pureza: 91.7%.

Ejemplo 43: 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometoxi)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida



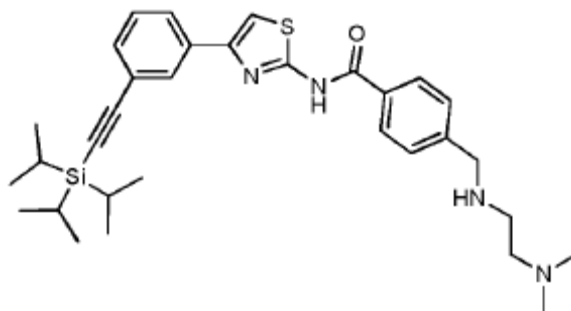
5

10

15

De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida (30 mg, 0.054 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (20.5 mg, 58%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.72 (bs, 1H, NH), 7.85 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.70 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.64 - 7.61 (m, 1H, Har), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.44 (ddd, J = 7.5, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.41 - 7.36 (m, 3H, Har), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Har), 7.17 (s, 1H, Har), 6.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H, Har), 3.84 (bs, 2H, CH₂), 3.50 (bs, 2H, CH₂), 2.53 (bs, 2H, CH₂), 2.41 (bs, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 158.1 (C), 156.2 (C), 155.6 (C), 149.7 (C), 149.6 (C), 145.5 (C), 136.4 (C), 134.7 (C), 133.9 (CH), 131.5 (CH), 130.6 (C), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.0 (CH), 123.5 (C), 121.7 (CH), 121.0 (d, J = 258.2 Hz, C), 119.7 (CH), 118.3 (C), 109.3 (CH), 109.1 (CH), 94.6 (C), 84.10 (C), 55.4 (2xCH₂), 54.9 (2xCH₂), 46.2 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₅H₂₈F₃N₄O₄S: Calculado 657.1778 encontrado 657.1774. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 44: 4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)-N-(4-(3-((trisisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida

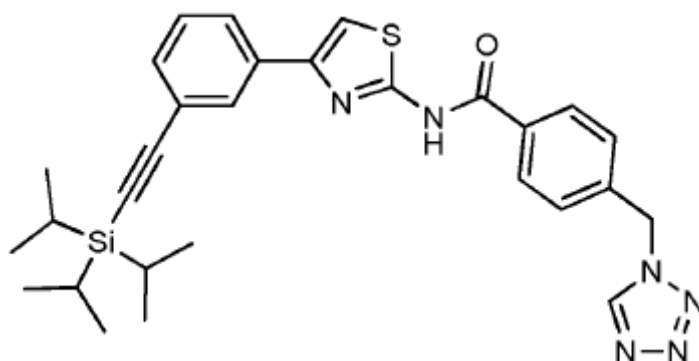


20

25

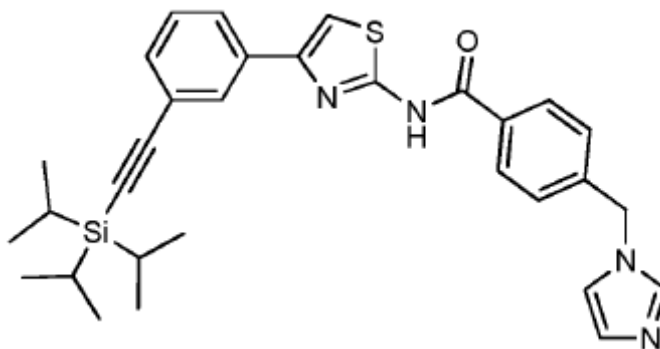
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil) benzamida (49.3 mg, 0.107 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (27.8 mg, 47%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.75 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.57 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.18 (ddd, J = 7.6, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.12 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.05 (s, 1H, Har), 3.68 (s, 2H, CH₂), 2.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 2.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.6 (C), 158.8 (C), 149.1 (C), 143.4 (C), 134.5 (C), 131.3 (C), 131.2 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (2xCH), 128.6 (CH), 128.1 (2xCH), 125.8 (CH), 123.8 (C), 108.5 (CH), 106.9 (C), 90.4 (C), 57.4 (2xCH₂), 52.6 (2xCH₂), 44.6 (CH₂), 44.2 (CH₃), 18.4 (3x(CH₃)₂CH), 11.2 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₄₅N₄OSSi: Calculado 561.3078 encontrado 561.3063. Pureza: 97.2%.

Ejemplo 45: 4-((1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-(3-((trisisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



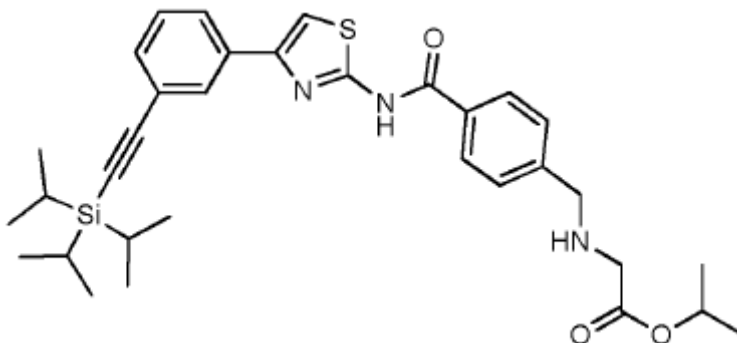
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando 4-((1H-tetrazol-1-yl)methyl)-N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il) benzamida (91 mg, 0.206 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (9.6 mg, 7%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H, NH), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.78 (dd, J = 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.60 (ddd, J = 7.9, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.35 (ddd, J = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H, Har), 7.26 - 7.20 (m, 4H, Har), 5.63 (s, 2H, CH₂), 1.13 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C), 159.4 (C), 149.5 (C), 142.9 (CH), 137.8 (C), 134.4 (C), 133.2 (C), 132.0 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (2xCH), 128.6 (2xCH), 126.2 (CH), 124.3 (C), 109.3 (CH), 106.9 (C), 91.6 (C), 51.7 (CH₂), 19.1 (3x(CH₃)₂CH), 11.6 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₂₉H₃₅N₆OSSi: Calculado 543.2357 encontrado 543.2341. Pureza: 100.0%.

Ejemplo 46: 4-((1H-imidazol-1-yl)methyl)-N-(4-(3-(triisopropilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il) benzamida



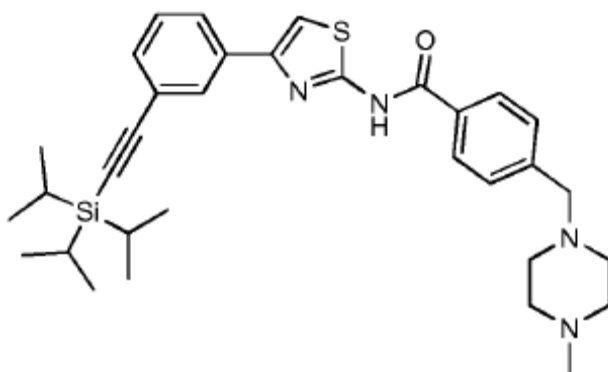
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando 4-((1H-imidazol-1-yl)methyl)-N-(4-(3-bromofenil)thiazol-2-il) benzamida (57 mg, 0.13 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (29.5 mg, 42%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.95 (bs, 1H, NH), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.81 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.63 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.59 (bs, 1H, Har), 7.34 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.21 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 7.17 (bs, 1H, Har), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 6.91 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H, Har), 1.13 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C), 159.5 (C), 149.5 (C), 141.2 (C), 137.9 (CH), 134.6 (C), 132.5 (C), 131.8 (CH), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (2xCH), 127.4 (2xCH), 126.2 (CH), 124.1 (C), 119.8 (CH), 109.0 (CH), 107.1 (C), 91.3 (C), 50.6 (CH₂), 19.0 (3x(CH₃)₂CH), 11.6 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₇N₄OSSi: Calculado 541.2440 encontrado 541.2452. Pureza: 97.3%.

Ejemplo 47: 2-((4-((4-(3-(triisopropilsilil)etnil)fenil)thiazol-2-il)carbamoyl)benzil)amino)acetato de isopropilo



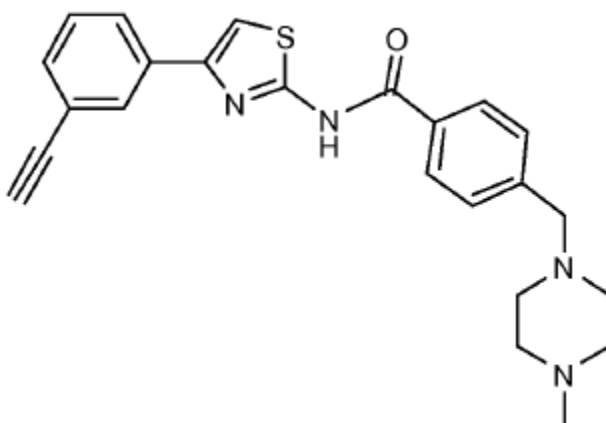
De acuerdo con el procedimiento general G utilizando isopropil 2-((4-((3-bromofenil)tiazol-2-il)carbamoil)benzil)amino acetate (28 mg, 0.058 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/acetona 9:1) proporcionó el producto (7.7 mg, 23%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.91 (dd, J = 1.9, 1.9 Hz, 1H, Har), 7.74 (ddd, J = 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.42 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.33 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.22 (s, 1H, Har), 3.99 (s, 2H, CH₂), 3.46 (s, 2H, CH₂), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.16 - 1.12 (m, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 184.2 (C), 164.3 (C), 158.2 (C), 149.3 (C), 134.3 (C), 131.6 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2xCH), 128.6 (CH), 127.8 (2xCH), 125.9 (CH), 124.0 (C), 108.7 (CH), 106.8 (C), 90.9 (C), 69.2 ((CH₃)₂CHO), 52.1 (CH₂), 49.3 (CH₂), 21.8 ((CH₃)₂CHO), 18.7 (3x(CH₃)₂CH), 11.3 ((3x(CH₃)₂CH)). HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₄₄N₃O₃Si: Calculado 590.2848 encontrado 590.2867.

Ejemplo 48: 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trisiopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



De acuerdo con el procedimiento general G utilizando N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida (25 mg, 0.053 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 90:10) proporcionó el producto (24.9 mg, 82%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (bs, 1H, NH), 7.88 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.70 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.37 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.30 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 7.22 (s, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.48 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 158.9 (C), 149.6 (C), 144.3 (C), 134.6 (C), 131.9 (CH), 130.9 (C), 129.8 (CH), 129.7 (2xCH), 128.9 (CH), 127.7 (2xCH), 126.2 (CH), 124.3 (C), 109.0 (CH), 107.1 (C), 91.1 (C), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.3 (2xCH₂), 46.2 (CH₃), 19.0 (3x(CH₃)₂CH), 11.6 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₄₅N₄OSSi: Calculado 573.3078 encontrado 573.3077. Pureza: 100.0%.

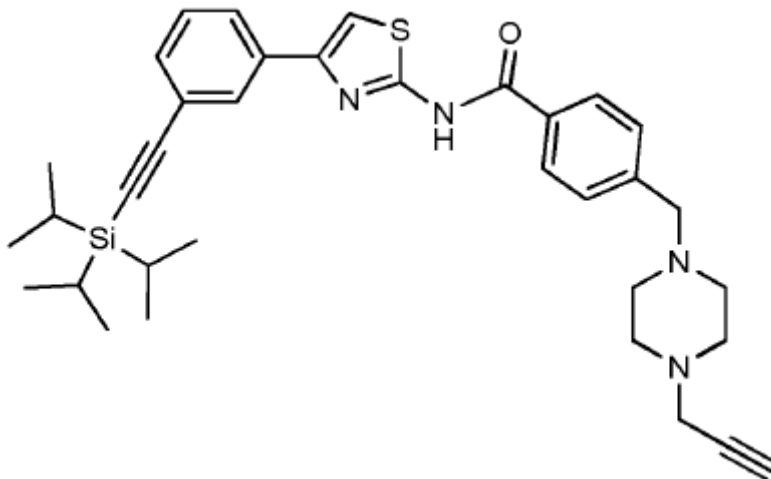
Ejemplo 49: N-(4-(3-etnilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



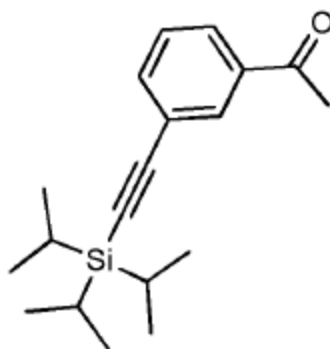
4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trisiopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida (Ejemplo 48, 14 mg, 0.025 mmol) se disolvió en THF seco (1 mL) y se agregó TBAF (73 μL, 2M en THF). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 7:3) para proporcionar el producto como un aceite viscoso amarillo (13.2 mg, cuant.). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 6.53 (ddd, J = 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 6.21 - 6.14 (m, 3H, Har), 6.08 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 5.96 (s, 1H, Har), 2.33 (s, 2H, CH₂), 1.86 (s, 1H, CH), 1.33 (bs, 8H, 4xCH₂), 1.15 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C), 158.6 (C), 149.2 (C), 143.9 (C), 134.6 (C), 131.7 (CH), 130.8 (C), 129.9 (CH), 129.6 (2xCH), 128.9 (CH), 127.6 (2xCH), 126.5 (CH), 122.7 (C), 108.9 (CH), 83.5

(C), 77.6 (CH), 62.3 (CH₂), 54.9 (2xCH₂), 52.5 (2xCH₂), 45.6 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₅N₄OS: Calculado 417.1744 encontrado 417.1735. Pureza = 95.5%

Ejemplo 50: 4-((4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida

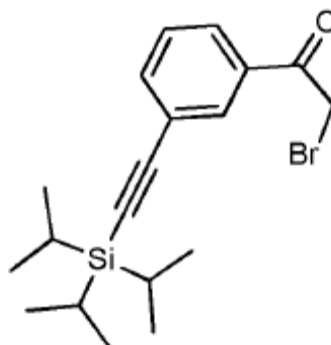


5 1-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)etanona



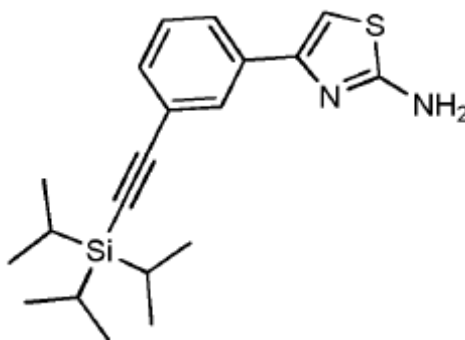
De acuerdo con el procedimiento general D utilizando 1-(3-bromofenil)etanona (50 mg, 0.25 mmol). La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/DCM 3:1) proporcionó el producto (75 mg, quanti.) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, J = 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.89 (ddd, J = 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.66 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.41 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 2.61 (s, 2H, CH₂), 1.14 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 197.78 (C), 137.44 (C), 136.73 (CH), 132.13 (CH), 128.88 (CH), 128.27 (CH), 124.51 (C), 92.37 (C), 91.50 (C), 27.01 (CH₃), 19.00 (3x(CH₃)₂CH), 11.62 (3x(CH₃)₂CH). HRMS [M+H]⁺ C₁₉H₂₉OSi: Calculado 301.1982 encontrado 301.1970.

2-bromo-1-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)etanona



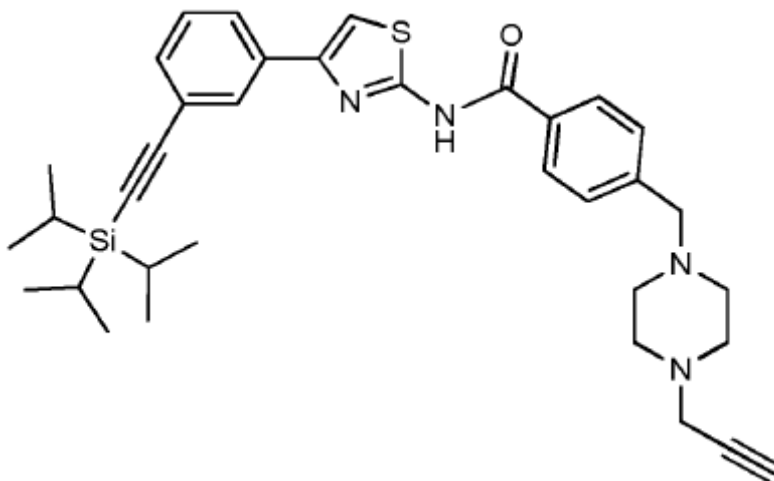
A una solución de 1-(3-((triisopropilsilil)etil)fenil)etanona (184 mg, 0.61 mmol) en EA (900 μ L) y CHCl_3 (900 μ L) se agregó CuBr_2 (271 mg, 1.22 mmol). La solución se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento, la mezcla se evaporó hasta secado bajo vacío. El sólido resultante se disolvió en AE, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con AE. La capa orgánica luego se lavó con una solución de NaHCO_3 saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío. El producto crudo (184 g, 85%) se utilizó directamente sin purificación adicional.

4-(3-((triisopropilsilil)etil)fenil)tiazol-2-amina



A una suspensión agitada de 2-bromo-1-(3-((triisopropilsilil)etil)fenil)etanona (184 mg, 0.48 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó tiourea (37 mg, 0.484 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se evaporó hasta secado. El sólido resultante se agitó en una mezcla de solución de EtOAc/ NaHCO_3 acuosa saturada (2:1) hasta disolución, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 99:1) proporcionó el producto (128 mg, 75%) como un aceite viscoso amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, J = 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.69 (ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.41 (ddd, J = 7.6, 1.3, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.31 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 6.72 (s, 1H, Har), 5.56 (bs, 2H, NH_2), 1.15 (s, 21H, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.14 (C), 150.54 (C), 134.98 (C), 131.58 (CH), 129.81 (CH), 128.81 (CH), 126.20 (CH), 124.15 (C), 107.26 (C), 103.49 (CH), 90.89 (C), 19.00 ($3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 11.63 ($3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$). HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{SSi}$: Calculado 357.1815 encontrado 357.1814.

4-((4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etil)fenil)tiazol-2-il) benzamida



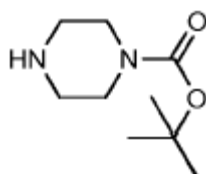
4-(3-((triisopropilsilil)etil)fenil)tiazol-2-amina (128 mg, 0.36 mmol) se diluyó con tolueno (1 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0°C y se agregó lentamente trimetilaluminio en tolueno (176 μ L, 2M). Después de 15 minutos, se agregó el éster (65 mg, 0.24 mmol) en tolueno (300 μ L). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante dos días, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto como un aceite viscoso amarillo (120 mg, 84%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.08 (bs, 1H, NH), 7.79 (bs, 1H, Har), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.66 - 7.60 (m, 1H, Har), 7.31 - 7.22 (m, 4H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 3.48 (s, 2H, CH_2), 3.30

(d, J = 2.1 Hz, 2H, CH₂), 2.59 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.46 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.25 (s, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 1.13 (s, 21H, 3x(CH₃)₂CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5 (C), 159.4 (C), 149.4 (C), 143.9 (C), 134.4 (C), 131.7 (CH), 131.0 (C), 129.7 (CH), 129.4 (2xCH), 128.8 (CH), 127.8 (2xCH), 126.1 (CH), 124.1 (C), 108.9 (CH), 107.0 (C), 91.1 (C), 79.0 (C), 73.6 (CH), 62.6 (CH₂), 53.2 (2xCH₂), 52.1 (2xCH₂), 47.0 (CH₃), 19.0 (3x(CH₃)₂CH), 11.6 (3x(CH₃)₃CH). HRMS [M+H]⁺ C₃₅H₄₅N₄OSSi: Calculado 597.3078 encontrado 597.3065.

Intermedios y precursores

Cuando no están disponibles comercialmente o no se pueden obtener fácilmente por el experto en la técnica, los intermedios y precursores a los compuestos de esta invención se sintetizaron como sigue:

1-piperazinacarboxilato de tert-Butilo



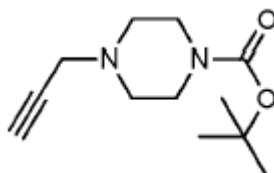
10

15

Una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (6.32 g, 29 mmol) en MeOH (62 mL) se agregó lentamente a una solución de agitación de piperazina (5 g, 58 mmol) en MeOH (62 mL) a 0°C. La mezcla luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, y el solvente se eliminó en vacío. El sólido crudo se redisolvió en éter de dietilo con calentamiento, y el precipitado blanco se deja separar por filtración. El producto se extrajo del licor madre con solución de ácido cítrico 1 M, y la capa acuosa se lavó con Et₂OAc, se basificó con Na₂CO₃ (pH 11), y se extrajo con Et₂OAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío para dar 1-piperazinacarboxilato de tert-Butilo como un sólido blanco ceroso (crudo, 4 g, 37%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H, 3xCH₃), δ 2.11 (s, 1H, NH), δ 2.83 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2xCH₂), δ 3.41 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2xCH₂). ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 155.1 (C), δ 79.8 (C), δ 46.2 (4xCH₂), δ 28.7 (3xCH₃). MS (ESI) [M+H]⁺ 187. mp = 53-54°C.

20

4-propargilpiperazina-1-carboxilato de tert-Butilo

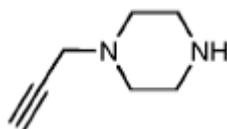


25

Una solución de 1-piperazinacarboxilato de tert-Butilo (4 g, 21.5 mmol) y diisopropiletilamina (5.8 mL, 22.6 mmol) en CHCl₃ (180 mL) se agitó a 0°C durante 15 min. Se agregó lentamente bromuro de propargilo (2.3 mL, 21.5 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Luego se agregó CHCl₃ (50 mL) y la solución obtenida se lavó con solución de NaHCO₃ saturada, solución salina, y luego se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se evaporó hasta secado para dar 4-propargilpiperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (3.25 g, 68%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2xCH₂), δ 3.29 (t, 2H, J = 2.4 Hz, CH₂), 2.50 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2xCH₂), 2.25 (t, 1H, J = 2.4 Hz, CH), 1.45 (s, 9H, 3xCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0 (C), 80.0 (C), 78.7 (C), 73.8 (CH), 51.9 (CH₂), 47.3 (2xCH₂), 46.2 (2xCH₂), 28.7 (3xCH₃). MS (ESI) [M+H]⁺ 225. mp = 53-54°C.

30

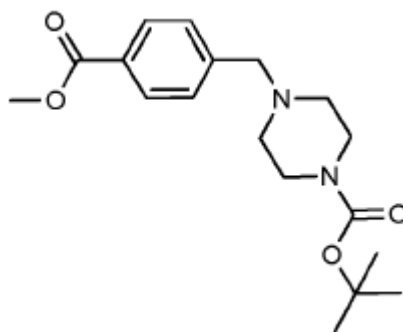
N-Propargilpiperazina



35

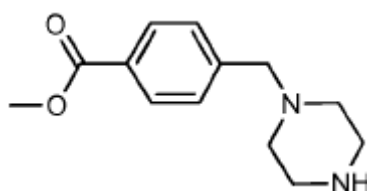
4-propargilpiperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (300 mg, 1.34 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (0.9 mL) y DCM (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se evaporó hasta secado en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se basificó con Na₂CO₃ (pH 11), y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secado para dar N-propargilpiperazina como aceite amarillo. (73 mg, 44%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.27 (d, 2H, J = 2.5 Hz, CH₂), δ 2.92 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2xCH₂), δ 2.53 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2xCH₂), δ 2.23 (t, 1H, J = 2.5 Hz, CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 78.9 (C8), 73.6 (C9), 53.1 (CH₂), 47.7 (2xCH₂), 46.0 (2xCH₂). HRMS [M+H]⁺ C₇H₁₂N₂: Calculado 125.1073 encontrado 125.1072.

4-(4-(metoxicarbonil)benzil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



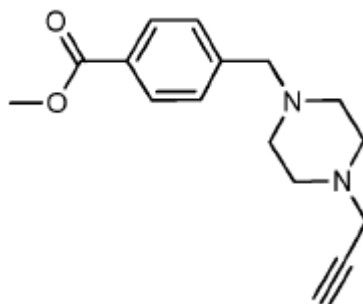
A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (1.55 g, 6.77 mmol), K_2CO_3 (1.77 g, 12.8 mmol) en CH_3CN a $0^\circ C$ se agregó el 1-piperazinacarboxilato de tert-Butilo (1.4 g, 7.53 mmol). La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita y se evaporó hasta secado para dar el producto como un aceite amarillo. (2.4 g, 95%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 3.89 (s, 3H, CH_3), 3.40 (t, 4H, J = 5.1 Hz, $2 \times CH_2$), 2.37 (t, 4H, $2 \times CH_2$), 1.43 (s, 9H, $3 \times CH_3$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (C), 155.1 (C), 143.8 (C), 129.9 ($2 \times CH$), 129.4 (C), 129.2 ($2 \times CH$), 79.9 (C), 62.9 (CH_2), 53.2 ($4 \times CH_2$), 52.3 (CH_3), 28.7 ($3 \times CH_3$). HRMS $[M+H]^+$ $C_{18}H_{27}N_2O_4$: Calculado 335.1970 encontrado 335.1965.

10 4-(piperazin-1-ilmetil)benzoato de metilo



4-(4-(metoxicarbonil)benzil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1.5 g, 4.49 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (4.0 mL) y DCM (13.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se evaporó hasta secado en vacío para dar el producto como aceite incoloro. (1.0 g, cuant.). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 3.87 (s, 3H, CH_3), 3.50 (s, 2H, CH_2), 2.86 (t, J = 5.0 Hz, 4H, $2 \times CH_2$), 2.38 (t, J = 5.0 Hz, 4H, $2 \times CH_2$), 1.89 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (C), 144.0 ($2 \times C$), 129.8 ($2 \times CH$), 129.2 ($2 \times CH$), 63.5 (CH_2), 54.7 ($2 \times CH_2$), 52.3 (CH_3), 46.3 ($2 \times CH_2$).

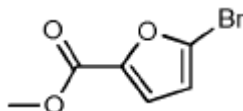
4-((4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metil)benzoato de metilo



A una solución de 4-(piperazin-1-ilmetil)benzoato de metilo (1.0 g, 4.49 mmol), se agregó K_2CO_3 (7.25 g, 52.53 mmol) en CH_3CN (38 mL) a $0^\circ C$ el bromuro de propargilo (1.4 g, 7.53 mmol). La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita y se evaporó hasta secado en vacío. El residuo se diluyó en DCM y una solución de ácido cítrico saturada. La capa acuosa se extrajo con DCM, luego se basificó con Na_2CO_3 (pH 8-9), y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secado para dar el producto. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/MeOH 9:1) proporcionó el producto (524 mg, 43%) como un aceite viscoso amarillo. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 3.89 (s, 3H, CH_3), 3.55 (s, 2H, CH_2), 3.29 (d, J = 2.3 Hz, 2H, CH_2), 2.60 (bs, 4H, $2 \times CH_2$), 2.51 (bs, 4H, $2 \times CH_2$), 2.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H, CH). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (C), 149.4 (C), 144.0 (C), 129.8 ($2 \times CH$), 129.2 ($2 \times CH$),

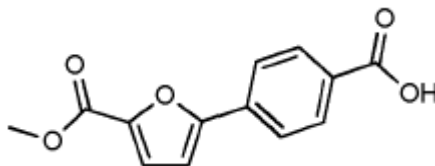
79.1 (C), 73.5 (CH₂), 62.8 (CH₂), 53.2 (2xCH₂), 52.3 (CH₃), 52.1 (2xCH₂), 46.7 (CH₂). HRMS [M+H]⁺ C₁₆H₂₁N₂O₂: Calculado 273.1598 encontrado 273.1605.

5-bromofuran-2-carboxilato de metilo



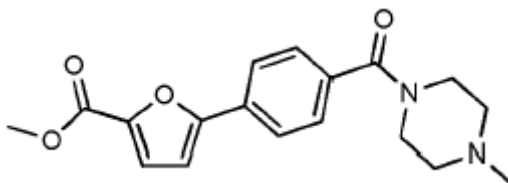
- 5 Una solución de ácido 5-bromo-2-furoico (1.00 g, 5.2 mmol) en diclorometano (50 mL) se trató a 0°C con cloruro de oxalilo (674 µL, 7.8 mmol) y una cantidad catalítica de N,N- dimetilformamida (125 µL). Después de 25 minutos, se agregó MeOH (2 mL) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El solvente y exceso de cloruro de oxalilo se eliminan bajo presión reducida y el sólido se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de NaOH 1M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secado para dar un sólido blanco (890 mg, 83%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Har), 6.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Har), 3.88 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C), 146.5 (C), 127.8 (C), 120.4 (CH), 114.3 (CH), 52.4 (CH₃). MS [M+H]⁺ C₆H₅BrO₃: Calculado 203.9422 encontrado 203.9414.

ácido 4-(5-(metoxicarbonil)furan-2-il)benzoico



- 15 A una solución de haluro (933 mg, 4.5 mmol) en 1,4-dioxano (55 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (264 mg, 0.22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y ácido 4-carboxifenilborónico (793 mg, 4.78 mmol), se disuelve en agua (37 mL), y se introdujeron K₂CO₃ (1.25 g). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita, y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se acidificó a pH 6 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró hasta secado para proporcionar el producto (464 mg, 41%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Har), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Har), 7.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Har), 7.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H, Har), 3.95 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C-6), 146.5 (C-1), 127.8 (C-4), 120.4 (C-2), 114.3 (C-3), 52.4 (C- 10). HRMS [M+Na]⁺ C₁₃H₁₁O₅: Calculado 247.0601 encontrado 247.0607.

5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxilato de metilo

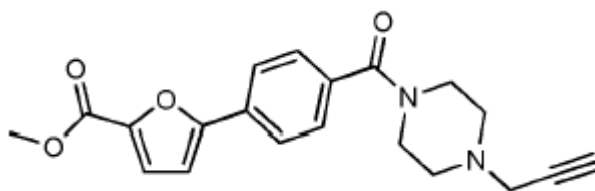


25

- Una solución del ácido carboxílico (150 mg, 0.65 mmol), DCC (402 mg, 1.3 mmol) y HOBt (176 mg, 1.3 mmol) en DMF (940 µL) se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. La 1-metil piperazina (80 µL, 0.71 mmol) y NEt₃ (94 µL) se agregaron a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El precipitado se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con una solución de HCL 0.1 M. La capa acuosa se lavó con EtOAc y se basificó con una solución de Na₂CO₃ saturada (pH 10). La mezcla se extrajo con Et₂O, y la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (144 mg, 68%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H, Har), 6.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H, Har), 3.92 (s, 3H, CH₃), 3.81 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.49 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C16), 156.8 (C6), 144.4 (C), 136.2 (C), 130.0 (C), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 125.1 (CH), 120.3 (CH), 108.1 (CH), 52.3 (CH₃), 46.4 (CH₂), 42.5 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₁₈H₂₁N₂O₄: Calculado 329.1496 encontrado 329.1497.

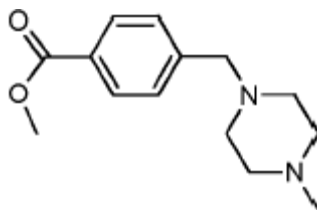
35

5-(4-(4-(prop-2-in-1-il)piperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxilato de metilo



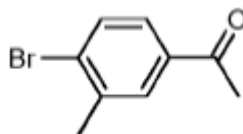
Una solución del ácido carboxílico (130 mg, 0.46 mmol), DCC (285 mg, 1.38 mmol) y HOBT (124 mg, 0.92 mmol) en DMF (660 μ L) se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. La 1-propargil piperazina (63 mg, 0.51 mmol) y DIPEA (1.19 mL, 4.6 mmol) se agregaron a la solución y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se evaporó bajo vacío. El sólido resultante se disolvió con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celita. El filtrado se lavó con una solución de Na₂CO₃ saturada. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (115 mg, 75%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.29 (d, J = 2.3 Hz, 2H, CH₂), 2.60 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.51 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H, CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C), 159.4 (C), 156.8 (C), 144.4 (C), 136.1 (C), 131.1 (C), 128.1 (2xCH), 125.2 (2xCH), 120.3 (CH), 108.2 (CH), 77.6 (C), 74.3 (CH), 52.3 (CH₃), 52.1 (2xCH₂), 49.1 (2xCH₂), 47.14 (CH₂). HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₂₁N₂O₄: Calculado 353.1496 encontrado 353.1507.

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoato de metil



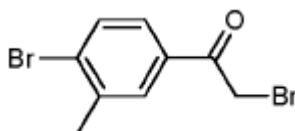
A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (5 g, 21.8 mmol), K₂CO₃ (5.1 g, 37.1 mmol) en CH₃CN a 0°C se agregó la 1-metilpiperazina (2.66 mL, 24 mmol). La mezcla se agitó 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita, se lavó con EtOAc y se evaporó hasta secado para dar el producto como un aceite amarillo. (5.02 g, 93%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 3.90 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.47 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 151.5 (C), 144.2 (C), 130.0 (2xCH), 129.3 (2xCH), 63.0 (CH₂), 55.5 (2xCH₂), 53.5 (2xCH₂), 52.4 (CH₃), 46.4 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₁₄H₂₁N₂O₂: Calculado 249.1598 encontrado 249.1598.

4-bromo-3-metilacetofenonona



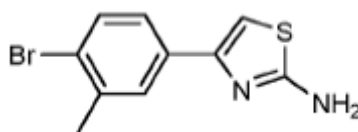
4-bromo-3-metilbenzonitrilo (1 g, 5.1 mmol) se disolvió en tolueno (4 mL) bajo atmósfera de argón. Se agregó bromuro de metil magnesio (1.3 mL, 11.22 mmol) a la solución. La mezcla se calentó a 60-65°C durante la noche. La mezcla de reacción se hidrolizó con una solución de H₂SO₄ 5M durante 1h 30. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5x100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con 25 mL de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EtOAc 5:1) proporcionó el producto (630 mg, 58%) como un aceite blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (bs, 1H, Har), 7.61 (bs, 2H, Har), 2.56 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 197.7 (C), 138.7 (C), 136.4 (C), 133.0 (CH), 131.0 (C), 130.7 (CH), 127.4 (CH), 26.9 (CH₃), 23.3 (CH₃). HRMS (ESI) [M+Na]⁺ C₉H₉BrONa: Calculado 234.9729 encontrado 234.9737.

2-bromo-1-(4-bromo-3-metilfenil)etanona



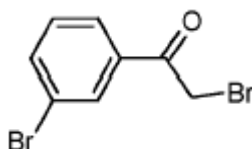
En un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón se agregó CuBr₂ (700 mg, 3.14 mmol) y EtOAc (8 mL). La suspensión se agitó durante 20 minutos. La 4-bromo-3-metilacetofenona (335 mg, 1.57 mmol) se predisolvió en EtOAc (8 mL) se agregó a la mezcla y se calentó a 80°C durante una hora. Se agregó un nuevo equivalente de CuBr₂ (330 mg, 1.57 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante la noche. La suspensión se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EtOAc 6:1) proporcionó el producto (273 mg, 60%) como un aceite blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 - 7.80 (m, 1H, Har), 7.68 - 7.58 (m, 2H, Har), 4.40 (s, 2H, CH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 191.0 (C), 139.3 (C), 133.3 (CH), 133.2 (C), 132.0 (C), 131.2 (CH), 127.9 (CH), 30.9 (CH₂), 23.3 (CH₃). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₉H₉Br₂O: Calculado 312.8834 encontrado 312.8838.

4-(4-bromo-3-metilfenil)tiazol-2-amina



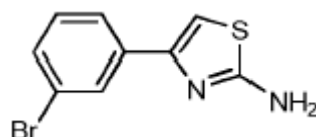
A una suspensión agitada de 2-bromo-1-(4-bromo-3-metilfenil)etanona (273 mg, 0.935 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó tiourea (78 mg, 1 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se evaporó hasta secado. El sólido resultante se agitó en una mezcla de solución de EtOAc/NaHCO₃ acuosa saturada (2:1) hasta disolución, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se cristalizó en PE y se filtró para proporcionar un aceite amarillo (140 mg, 56%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Har), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, Har), 6.69 (s, 1H, Har), 5.24 (s, 2H, NH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.8 (C), 150.6 (C), 138.3 (C), 134.1 (C), 132.8 (CH), 128.6 (CH), 125.1 (CH), 124.4 (C), 103.4 (CH), 23.3 (CH₃). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₁₀H₁₀BrN₂S: Calculado 268.9743 encontrado 268.9749.

2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona



En un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón se agregó CuBr₂ (2.24 mg, 10 mmol) y EtOAc (24 mL). La suspensión se agitó durante 20 minutos. La 4-bromo-3-metilacetofenona (1 g, 5.02 mmol) se disolvió previamente en EtOAc (24 mL) se agregó a la mezcla y se calentó a 80°C durante una hora. Se agregó un nuevo equivalente de CuBr₂ (1.07 g, 5 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante la noche. La suspensión se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/DCM 3:2) proporcionó el producto (795 mg, 57%) como un aceite blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H, Har), 7.88 (ddd, J = 7.8, 1.5, 1.1 Hz, 1H, Har), 7.71 (ddd, J = 8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H, Har), 7.36 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H, Har), 4.41 (s, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 190.3 (C), 137.1 (CH), 135.9 (C), 132.1 (CH), 130.7 (CH), 127.7 (CH), 123.5 (C), 30.8 (CH₂). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₈H₇Br₂O: Calculado 276.8860 encontrado 276.8858.

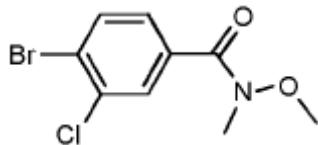
4-(3-bromofenil)tiazol-2-amina



A una suspensión agitada de 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (2.13 g, 7.72 mmol) en EtOH (40 mL) se agregó tiourea (595 mg, 7.8 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se evaporó hasta secado. El sólido resultante se agitó en una mezcla de solución de EtOAc/NaHCO₃ acuosa saturada (2:1) hasta disolución, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se cristalizó en PE y se filtró para proporcionar un sólido amarillo (1.6 g, 82%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.97 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.74 (ddd, J = 7.9, 1.5, 1.1 Hz, 1H, Har), 7.44 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H, Har), 7.29 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H, Har), 6.93 (s, 1H, Har). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD)

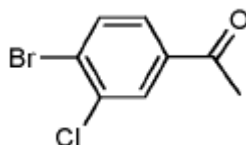
δ 166.5 (C), 150.9 (C), 139.2 (C), 132.2 (CH), 132.2 (CH), 130.7 (C), 126.4 (CH), 124.5 (C), 105.0 (CH). HRMS (ESI) $[M+H]^+$ $C_9H_8BrN_2S$: Calculado 254.9586 encontrado 254.9590. mp = 127.2-127.8°C.

4-bromo-3-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida



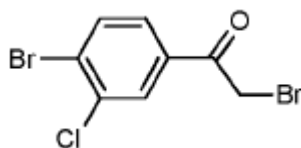
5 A una solución de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (2 g, 8.53 mmol) en DMF (20 mL) se agregó EDCI.HCl (3.99 g, 25.6 mmol), HOBt (2.3 g, 17.1 mmol) y laDIPEA (2.65 mL, 10.23 mmol) a 0°C. Después de cinco minutos de agitación, la amina Weinreb (1 g, 10.23 mmol) se agregó a la solución y la solución se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se sometió a participación entre EtOAc (200 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución de NaOH 1M (60 mL), solución de HCl 2M (60 mL) y solución salina (60 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío para proporcionar el producto (2.36 g, 94%) como un aceite viscoso amarillo. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Har), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, Har), 3.51 (s, 3H, CH_3), 3.32 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6 (C), 134.6 (C), 134.5 (C), 133.6 (CH), 130.5 (CH), 128.0 (CH), 125.4 (C), 61.6 (OCH_3), 33.7 (CH_3). HRMS (ESI) $[M+H]^+$ $C_9H_{10}BrClNO_2$: Calculado 277.9578 encontrado 277.9578.

15 4-bromo-3-clorobenzofenona



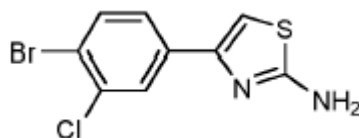
La 4-bromo-N-metoxi-N,3-dimetilbenzamida (108 mg, 0.368 mmol) se disolvió con THF (1 mL) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Se agregó en forma de gotas bromuro de metilmagnesio (270 μ L, 0.81 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se detuvo con una solución NH_4Cl saturada (30 mL) y luego se agregó Et_2O . La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío para proporcionar el producto (66 mg, 77%) como un sólido amarillo. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Har), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, Har), 2.58 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196.2 (C), 137.6 (C), 134.4 (CH), 130.4 (CH), 128.5 (C), 128.0 (CH), 126.5 (C), 26.9 (CH_3). HRMS (ESI) $[M+H]^+$ C_8H_7BrClO : Calculado 232.9363 encontrado 232.9366. mp = 87.5-89.2°C.

2-bromo-1-(4-bromo-3-clorofenil)etanona



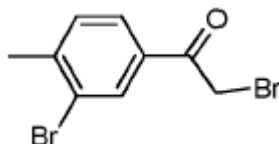
En un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón se agregó $CuBr_2$ (955 mg, 4.18 mmol) y EtOAc (10 mL). La suspensión se agitó durante 20 minutos. La 4-bromo-3-metilacetofenona (500 mg, 2.14 mmol) se disolvió previamente en EtOAc (10 mL) se agregó a la mezcla y se calentó a 80°C durante una hora. Se agregó un nuevo equivalente de $CuBr_2$ (460 mg, 2.06 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante la noche. La suspensión se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EtOAc 4:1) proporcionó el producto (582 mg, 87%) como un aceite viscoso amarillo. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Har), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Har), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, Har), 4.38 (s, 2H, CH_2). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 134.7 (CH), 131.0 (CH), 128.3 (CH), 30.4 (CH_2). HRMS (ESI) $[M+H]^+$ $C_8H_6Br_2ClO$: Calculado 310.8468 encontrado 310.8455.

4-(4-bromo-3-clorofenil)tiazol-2-amina



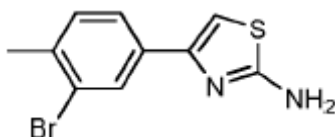
5 A una suspensión agitada de 2-bromo-1-(4-bromo-3-clorofenil)etanona (273 mg, 0.935 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó tiourea (78 mg, 1 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se evaporó hasta secado. El sólido resultante se agitó en una mezcla de solución de EtOAc/NaHCO₃ acuosa saturada (2:1) hasta disolución, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se cristalizó en PE y se filtró para proporcionar un sólido amarillo (140 mg, 56%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Har), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Har), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H, Har), 6.76 (s, 1H, Har), 5.13 (s, 2H, NH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.3 (C), 149.1 (C), 135.5 (C), 135.0 (C), 134.1 (CH), 128.0 (CH), 125.5 (CH), 121.6 (C), 104.4 (CH). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₉H₇BrClN₂S: Calculado 288.9196 encontrado 288.9191. mp = 142.5-143.0°C.

2-bromo-1-(3-bromo-4-metilfenil)etanona



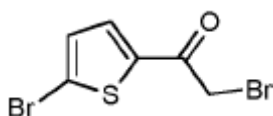
15 En un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón se agregó CuBr₂ (2.1 g, 9.4 mmol) y EtOAc (22 mL). La suspensión se agitó durante 20 minutos. La 3-bromo-4-metilacetofenona (1 g, 4.69 mmol) se disolvió previamente en EtOAc (22 mL) se agregó a la mezcla y se calentó a 80°C durante una hora. se agregó un nuevo equivalente de CuBr₂ (1.0 g, 4.7 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante la noche. La suspensión se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/DCM 4:1) proporcionó el producto (1.075 g, 86%) como un aceite blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Har), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H, Har), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Har), 4.39 (s, 2H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 190.0 (C), 145.0 (C), 133.5 (C), 133.1 (CH), 131.4 (CH), 128.0 (CH), 125.8 (C), 30.9 (CH₂), 23.6 (CH₃). HRMS [M+Na]⁺ C₉H₈Br₂NaO: Calculado 312.8834 encontrado 312.8835.

4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-amina



25 A una suspensión agitada de 2-bromo-1-(3-bromo-4-metilfenil)etanona (1.075 g, 3.99 mmol) en EtOH (21 mL) se agregó tiourea (343 mg, 4.03 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se evaporó hasta secado. El sólido resultante se agitó en una mezcla de solución de EtOAc/NaHCO₃ acuosa saturada (2:1) hasta disolución, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se cristalizó en PE y se filtró para proporcionar un sólido amarillo (828 mg, 77%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Har), 7.53 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Har), 6.72 (s, 1H, Har), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ 172.0 (C), 150.7 (C), 138.7 (C), 136.5 (C), 132.7 (CH), 131.4 (CH), 126.6 (CH), 104.1 (CH), 23.55 (CH₃). HRMS [M+Na]⁺ C₁₀H₁₀BrN₂S: Calculado 268.9746 encontrado 268.9743.

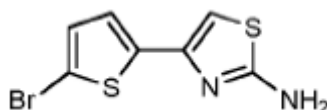
2-bromo-1-(5-bromotiofen-2-il)etanona



35 A una solución de 1-(5-bromotiofen-2-il)etanona (1.41 g, 6.91 mmol) en AE (10 mL) y CHCl₃ (10 mL) se agregó CuBr₂ (3.1 g, 13.82 mmol). La solución se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento, la mezcla se evaporó

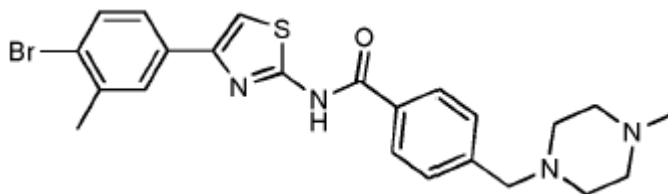
hasta secado bajo vacío. El sólido resultante se disolvió en AE, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con AE. La capa orgánica luego se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (EP/DCM 2:3) proporcionó el producto (1.72 g, 88%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H, Har), 7.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H, Har), 4.28 (s, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 183.71 (C), 142.4 (C), 134.1 (CH), 131.8 (CH), 124.8 (C), 30.0 (CH₂). HRMS [M+H]⁺ C₆H₄Br₂NaOS: Calculado 304.8242 encontrado 304.8242.

4-(5-bromotiofen-2-il)tiazol-2-amina



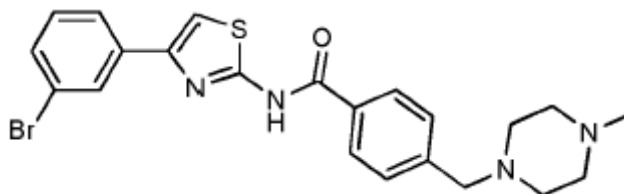
A una suspensión agitada de 2-bromo-1-(5-bromotiofen-2-il)etanona (1.65 g, 5.81 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó tiourea (454 mg, 5.87 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se evaporó hasta secado. El sólido resultante se agitó en una mezcla de solución de EtOAc/NaHCO₃ acuosa saturada (2:1) hasta disolución, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5) proporcionó el producto (1.38 g, 91%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.09 (d, J = 3.9 Hz, 1H, Har), 6.99 (d, J = 3.9 Hz, 1H, Har), 6.67 (s, 1H, Har). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ 171.2 (C), 145.0 (C), 141.8 (C), 131.7 (CH), 124.4 (CH), 111.8 (C), 101.9 (CH). HRMS [M+H]⁺ C₇H₆BrN₂S: Calculado 260.9150 encontrado 260.9156.

N-(4-(4-bromo-3-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



4-(4-bromo-3-metilfenil)tiazol-2-amina (273 mg, 0.94 mmol) se diluyó con tolueno (1.5 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en heptano (443 µL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster 2 (170 mg, 0.62 mmol) en tolueno (500 µL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 8:2) proporcionó el producto (178 mg, 59%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (bs, 1H, Har), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Har), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.40 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, Har), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.16 (s, 1H, Har), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.48 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 159.1 (C), 149.5 (C), 144.3 (C), 138.4 (C), 133.7 (C), 132.9 (CH), 130.9 (CH), 129.6 (2xCH), 128.6 (CH), 127.7 (2xCH), 125.2 (CH), 124.8 (C), 108.7 (CH), 62.7 (CH₂), 55.4 (2xCH₂), 53.3 (2xCH₂), 46.2 (CH₃), 23.3 (CH₃). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₃H₂₆BrN₄OS: Calculado 485.1005 encontrado 485.1009. mp = 181.4-182.4°C

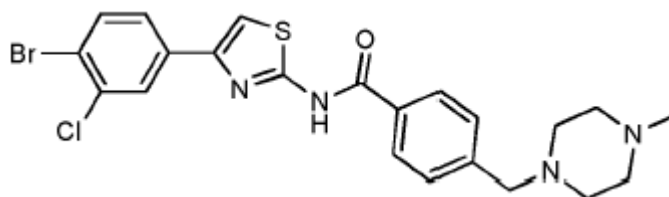
N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



4-(4-bromofenil)tiazol-2-amina (195 mg, 0.76 mmol) se diluyó con tolueno (2.5 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en heptano (360 µL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster 2 (126 mg, 0.51 mmol) en tolueno (500 µL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a

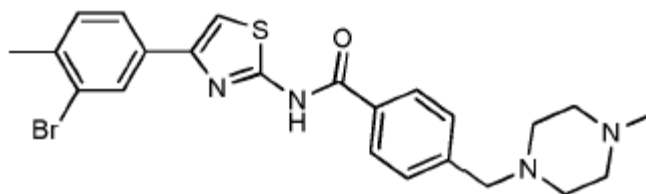
temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (206 mg, 86%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.73 (ddd, J = 7.8, 2.6, 1.1 Hz, 1H, Har), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.44 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H, Har), 7.27 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 3.59 (s, 2H, CH₂), 2.55 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.33 (C), 159.4 (C), 148.7 (C), 144.2 (C), 136.5 (C), 131.1 (CH), 130.9 (C), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (C), 127.8 (C), 124.8 (CH), 123.1 (C), 109.3 (CH), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.3 (2xCH₂), 46.2 (CH₃). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₂H₂₄BrN₄OS: Calculado 471.0844 encontrado 471.0849.

N-(4-(4-bromo-3-clorofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



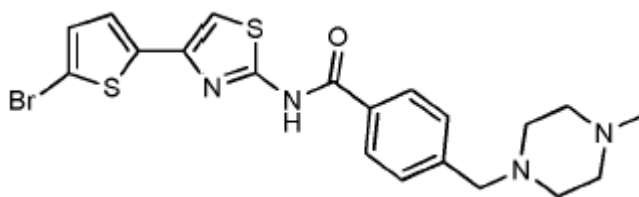
4-(4-bromo-3-clorofenil)tiazol-2-amina (200 mg, 0.69 mmol) se diluyó con tolueno (2 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en heptano (327 µL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster 2 (114 mg, 0.46 mmol) en tolueno (700 µL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (224.3 mg, 64%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.32 (bs, 1H, NH), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Har), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, Har), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.21 (s, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.50 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 159.2 (C), 148.1 (C), 144.5 (C), 135.2 (C), 135.1 (C), 134.1 (CH), 130.8 (C), 129.6 (2xCH), 128.1 (CH), 127.8 (2xCH), 125.6 (CH), 122.0 (C), 109.7 (CH), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.2 (2xCH₂), 46.2 (CH₃). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₂H₂₃BrClN₄OS: Calculado 505.0459 encontrado 505.0452.

N-(4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



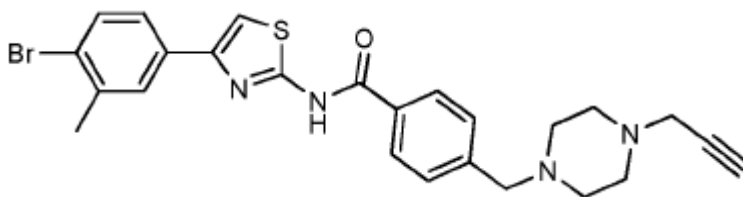
4-(3-bromo-4-metilfenil)tiazol-2-amina (118 mg, 0.44 mmol) se diluyó con tolueno (1 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en heptano (210 µL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster 2 (73 mg, 0.29 mmol) en tolueno (700 µL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 85:15) proporcionó el producto (127 mg, 60%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Har), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, Har), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Har), 7.15 (s, 1H, Har), 3.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 2.51 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C), 158.7 (C), 148.9 (C), 144.4 (C), 137.8 (C), 134.1 (C), 131.3 (CH), 130.9 (C), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 125.6 (C), 125.1 (CH), 108.6 (CH), 62.72 (CH₂), 55.34 (2xCH₂), 53.25 (2xCH₂), 46.19 (CH₃), 23.02 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₂₃H₂₆BrN₄OS: Calculado 485.1005 encontrado 485.1004.

N-(4-(5-bromotiofen-2-il)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



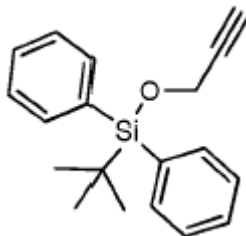
5 4-(5-bromothiophen-2-yl)thiazol-2-amina (1 g, 3.82 mmol) se diluyó con tolueno (7 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en heptano (1.8 mL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster
10 2 (630 mg, 2.54 mmol) en tolueno (1 mL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 8:2) proporcionó el producto (1.09 g, 91%) como un sólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 6.98 (s, 1H, Har), 6.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H, Har), 6.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H, Har), 3.47 (s, 2H, CH₂), 2.41 (bs, 8H, 4xCH₂), 2.27 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.6 (Cq), 159.3 (Cq), 144.2 (Cq), 143.9 (Cq), 139.9 (Cq), 131.0 (Cq), 130.7 (CH), 129.5 (2xCH), 127.8 (2xCH), 124.0 (CH), 112.1 (Cq), 107.3 (CH), 62.6 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.3 (2xCH₂), 46.2 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₂₂BrN₄OS₂: Calculado 477.0413 encontrado 477.0412.

15 N-(4-(4-bromo-3-metilfenil)thiazol-2-il)-4-((4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metil) benzamida



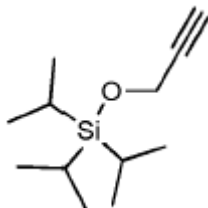
20 4-(4-bromo-3-metilfenil)thiazol-2-amina (80 mg, 0.3 mmol) se diluyó con DCM (2.5 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0°C y se agregó lentamente trimetilaluminio en heptano (172 µL, 2M). Después de 15 minutos, se agregó el éster (73 mg, 0.27 mmol) en DCM (1 mL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante dos días, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto que se cristalizó en PE para proporcionar un aceite viscoso amarillo (41 mg, 29%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (s, 1H, NH), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Har), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Har), 7.42 - 7.37 (m, 3H, Har), 7.17 (s, 1H, Har), 3.56 (s, 2H, CH₂), 3.32 (d, J = 2.3 Hz, 2H, CH₂), 2.64 (bd, 4H, 2xCH₂), 2.53 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.27 (t, J = 2.3 Hz, 1H, CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 159.1 (C), 151.7 (C), 149.5 (C), 138.4 (C), 133.7 (C), 132.8 (CH), 131.8 (C), 129.7 (2xCH), 128.6 (CH), 127.8 (2xCH), 125.2 (CH), 124.8 (C), 108.7 (CH), 77.6 (C), 73.8 (CH₂), 62.6 (CH₂), 53.2 (2xCH₂), 52.0 (2xCH₂), 47.1 (CH₂), 23.3 (CH₃). Pureza: 90.4%.

30 tert-butildifenil(prop-2-in-1-iloxi)silano



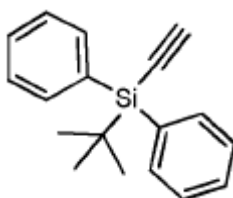
35 A una solución de 2-propinol (105 µL, 1.78 mmol) en CH₂Cl₂ (700 µL) se agregó cloruro de tert-butildifenilsililo (490 µL, 1.87 mmol) y imidazol (242 mg, 3.56 mmol). Después de 16 h de agitación, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró en vacío para proporcionar un aceite incoloro (520 mg, cuant.). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 - 7.69 (m, 5H, Har), 7.42 (m, 5H, Har), 4.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 2.39 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 1.08 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (4xCH), 135.1 (C), 133.3 (C), 130.2 (2xCH), 128.1 (4xCH), 82.3 (C), 73.4 (CH), 52.8 (CH₂), 27.0 ((CH₃)₃CSi), 19.5 ((CH₃)₃CSi).

Triisopropil(prop-2-in-1-iloxi)silano.



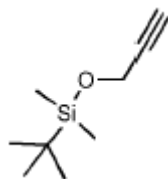
- 5 A una solución de 2-propinol (105 μ L, 1.78 mmol) en CH_2Cl_2 (700 μ L) se agregó cloruro de tert-butildifenilsililo (396 μ L, 1.87 mmol) e imidazol (242 mg, 3.56 mmol). Después de 16 h de agitación, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró en vacío para proporcionar un aceite incoloro (378 mg, cuant.). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH_2), 2.39 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 1.08 (d, J = 4.6 Hz, 21H, $(3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH})$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 82.8 (C), 72.9 (CH), 52.1 (CH_2), 18.2 ($3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 12.3 ($3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

tert-butil(etinil)difenilsilano



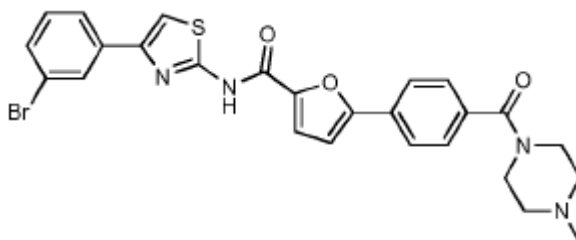
- 10 A una solución fría (-78°C) de acetiluro de litio (complejo de etileno diamina) (250 mg, 92 mmol) en THF seco (12 mL) se agregó en forma de gotas cloruro de tert-butildifenilsililo (590 μ L, 2.26 mmol). Después de 1 h, la reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se detuvo con NH_4Cl saturado y se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío para proporcionar el producto (594 mg, 99%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.80 (m, 4H, Har), 7.48 - 7.36 (m, 6H, Har), 2.73 (s, 1H, CH), 1.14 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (4xCH), 129.8 (2xC), 127.9 (6xCH), 97.4 (C), 85.5 (C), 27.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$).
- 15

tert-butildimetil(prop-2-in-1-iloxi)silano



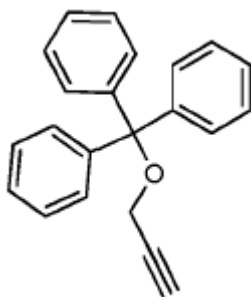
- 20 A una solución de 2-propinol (105 μ L, 1.78 mmol) en CH_2Cl_2 (700 μ L) se agregó cloruro de tert-butildifenilsililo (282 mg, 1.87 mmol) y imidazol (242 mg, 3.56 mmol). Después de 16 h de agitación, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró en vacío para proporcionar un aceite incoloro (302 mg, cuant.). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.31 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH_2), 2.39 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 0.91 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 82.7 (C), 73.2 (CH), 51.9 (CH_2), 26.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 18.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -4.9 ($2 \times \text{CH}_3\text{Si}$).

N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida



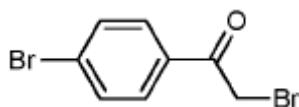
4-(3-bromofenil)tiazol-2-amina (524 mg, 2.05 mmol) se diluyó con tolueno (2 mL) en un matraz de fondo redondo de dos
 5 cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó
 lentamente trimetilaluminio en tolueno (1.03 mL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster
 (450 mg, 1.37 mmol) en tolueno (1 mL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a
 10 temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó
 con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se
 combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante
 15 cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (354 mg, 47%) como un aceite viscoso
 marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.38 (s, 1H, NH), 7.69 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har),
 7.49 (ddd, J = 7.9, 2.4, 1.2 Hz, 1H, Har), 7.44 - 7.40 (m, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H, Har), 7.34 - 7.29
 (m, 1H, Har), 7.11 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H, Har), 7.07 (s, 1H, Har), 6.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H, Har), 3.82 (bs, 2H, CH₂), 3.48
 (bs, 2H, CH₂), 2.45 (bs, 4H, 2xCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 158.6 (C), 156.1 (C),
 155.9 (C), 150.0 (C), 149.1 (C), 145.5 (C), 136.3 (C), 131.1 (CH), 130.5 (Cq), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 128.0 (2xCH),
 124.9 (2xCH), 124.8 (CH), 123.0 (C), 119.7 (CH), 109.7 (CH), 108.9 (CH), 55.4 (2xCH₂), 55.0 (2xCH₂), 46.2 (CH₃).
 HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₂₄BrN₄O₃S: Calculado 551.0747 encontrado 551.0724. Pureza: 100%.

((prop-2-in-1-iloxi)metanotriil)tribenceno



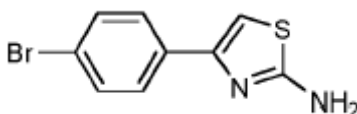
A una solución de cloruro de trifenilmetilo (500 mg, 1.79 mmol) en DCM (740 µL) se agregó DMAP (4.8 mg, 0.02 eq.),
 20 piridina (140 µL, 1.8 mmol) y 2-propinol (740 µL, 1.79 mmol). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, la
 mezcla de reacción se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con EA. Las capas orgánicas
 combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron en vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel
 de sílice (EA 100%) proporcionó un aceite incoloro (559 mg, cuant.). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 - 7.53 (m, 6H,
 Har), 7.39 - 7.33 (m, 9H, Har), 3.83 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 2.44 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ
 143.7 (C), 128.9 (6xCH), 128.3 (6xCH), 127.5 (3xCH), 87.9 (C), 80.7 (C), 73.8 (CH), 53.2 (CH₂).

25 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanon



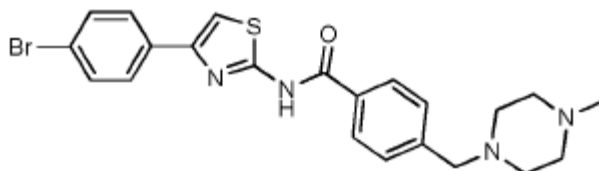
A una solución de 3'-bromoacetofenona (4 g, 20 mmol) en EA (30 mL) y CHCl₃ (30 mL) se agregó CuBr₂ (8.9 g, 40
 mmol). La solución se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento, la mezcla se evaporó hasta secado
 30 bajo vacío. El sólido resultante se disolvió en AE, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con AE. La
 capa orgánica luego se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo
 vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (EP/DCM 4:1) proporcionó el producto (4.66 g, 85%)
 como un aceite viscoso incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Har), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Har),
 4.40 (s, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 190.7 (C), 133.0 (C), 132.5 (2xCH), 130.7 (2xCH), 129.6 (C), 30.7 (CH₂).
 HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₈H₇Br₂O: Calculado 276.8858 encontrado 276.8854.

35 4-(4-bromofenil)tiazol-2-amina



A una suspensión agitada de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (4.66 g, 16.9 mmol) en EtOH (105 mL) se agregó tiourea (1.53 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se evaporó hasta secado. El sólido resultante se agitó en una mezcla de solución de EtOAc/NaHCO₃ acuosa saturada (2:1) hasta disolución, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se cristalizó en PE y se filtró para proporcionar un sólido amarillo (4.21 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, J= 8.6 Hz, 2H, Har), 7.49 (d, J= 8.6 Hz, 2H, Har), 6.85 (s, 1H, Har). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ 150.5 (C), 135.3 (C), 132.6 (2xCH), 128.7 (2xCH), 122.2 (C), 103.5 (CH). HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₉H₈BrN₂S: Calculado 254.9586 encontrado 254.9577.

N-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida

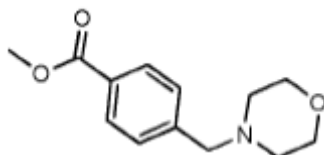


10

4-(4-bromofenil)tiazol-2-amina (1 g, 3.9 mmol) se diluyó con tolueno (4 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en tolueno (1.84 mL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster (645 mg, 2.6 mmol) en tolueno (2 mL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (584 mg, 48%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (bs, 1H, NH), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Har), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.18 (s, 1H, Har), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.51 (bs, 8H, 2xCH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C), 159.1 (C), 149.3 (C), 144.3 (C), 133.5 (C), 132.1 (2xCH), 130.9 (C), 129.6 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.8 (2xCH), 122.3 (C), 108.8 (CH), 62.7 (CH₂), 55.3 (2xCH₂), 53.2 (2xCH₂), 46.1 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₂₂H₂₄BrN₄OS: Calculado 471.0849 encontrado 471.0841.

20

metil 4-(morfolinometil)benzoato

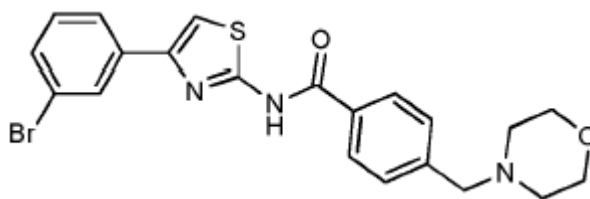


25

A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (1 g, 4.36 mmol), K₂CO₃ (1.02 g, 7.4 mmol) en CH₃CN a 0°C se agregó la morfolina (418 µL, 4.8 mmol). La mezcla se agitó 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita, se lavó con EtOAc y se evaporó hasta secado para dar el producto como un aceite incoloro. (1.02 g, quanti.). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J= 8.3 Hz, 2H, Har), 7.27 (d, J= 8.2 Hz, 2H, Har), 3.76 (s, 2H, Har), 3.56 (t, J= 4.7 Hz, 2H, 2xCH₂), 3.39 (s, 2H, CH₂), 2.29 (t, J= 4.6 Hz, 2H, 2xCH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0 (C), 143.5 (C), 129.7 (2xCH), 129.1 (C), 129.0 (2xCH), 67.0 (CH₂), 63.1 (CH₂), 53.7 (2xCH₂), 52.1 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃: Calculado 236.1281 encontrado 236.1290.

30

N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida



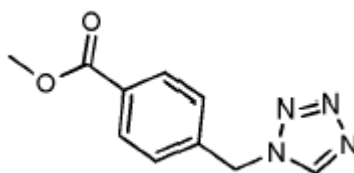
35

4-(3-bromofenil)tiazol-2-amina (600 mg, 2.35 mmol) se diluyó con tolueno (2 mL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en tolueno (1.1 mL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster (370 mg, 1.56 mmol) en tolueno (1.6 mL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a

temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (593 mg, 83%) como un sólido amarillo.

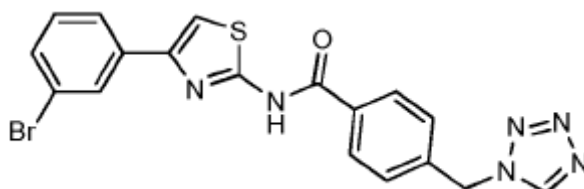
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.58 (bs, 1H, NH), 7.89 (dd, J= 1.5, 1.5 Hz, 1H, Har), 7.82 (d, J= 8.2 Hz, 2H, Har), 7.65 (ddd, J= 7.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, Har), 7.40 (d, J= 8.1 Hz, 2H, Har), 7.38 - 7.33 (m, 1H, Har), 7.20 (s, 1H, Har), 7.17 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H, Har), 3.74 (t, J = 4.4 Hz, 4H, 2xCH₂), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.45 (t, J = 4.4 Hz, 4H, 2xCH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C), 158.9 (C), 148.6 (C), 136.3 (C), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (C), 129.6 (2xCH), 129.2 (CH), 127.6 (2xCH), 124.6 (CH), 122.9 (C), 109.2 (CH), 66.9 (2xCH₂), 62.8 (CH₂), 53.6 (2xCH₂). HRMS [M+H]⁺ C₂₁H₂₁BrN₃O₂S: Calculado 458.0532 encontrado 458.0528.

4-((1H-tetrazol-1-il)metil)benzoato de metilo



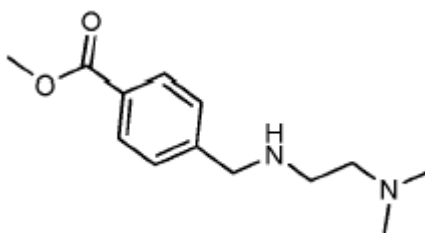
A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (500 g, 2.18 mmol), Cs₂CO₃ (781 mg, 2.4 mmol) en DMF se agregó el tetrazol (143 mg, 2.04 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita, se lavó con EtOAc y se evaporó hasta secado. El aceite se sometió a participación entre Et₂O y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida para dar una mezcla de dos tautómeros. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA 3:7) proporcionó el tautómero 1 (212 mg, 48%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H, Har), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Har), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Har), 5.66 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (C), 143.1 (CH), 138.0 (C), 130.7 (C), 130.3 (2xCH), 128.1 (2xCH), 52.3 (CH₃), 51.4 (CH₂). HRMS [M+Na]⁺ C₁₀H₁₀N₄NaO₂: Calculado 241.0696 encontrado 241.0689.

4-((1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il) benzamida



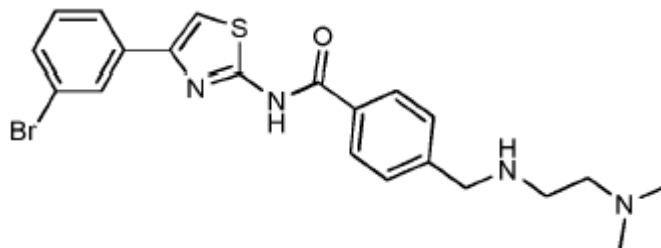
4-(3-bromofenil)tiazol-2-amina (100 mg, 0.39 mmol) se diluyó con tolueno (400 µL) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en tolueno (185 µL, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster (57 mg, 0.26 mmol) en tolueno (200 µL). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/acetona 8:2) proporcionó el producto (41.3 mg, 24%) como un aceite viscoso amarillo. El producto crudo se utilizó sin purificaciones adicionales.

4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)benzoato de metilo



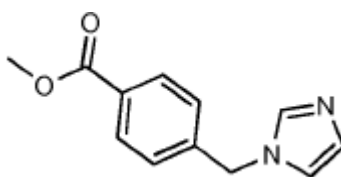
A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (500 g, 2.18 mmol), K_2CO_3 (501 mg, 3.70 mmol) en DMF se agregó la N,N-Dimetiletilenediamina (262 μ L, 2.4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 45°C. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita, se lavó con DCM. La capa orgánica se extrajo con una solución de HCl 1 M. La capa acuosa se basificó a pH 10 con una solución de NaOH 1M y se extrajo tres veces con EA. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto (100 mg, 20%) como un aceite blanco. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 2H, CH_2), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 2.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 2.12 (s, 6H, $(CH_3)_2N$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2 (C), 146.1 (C), 129.8 (2xCH), 128.8 (C), 128.1 (2xCH), 59.1 (CH_2), 53.8 (CH_2), 52.1 (CH_3), 46.7 (CH_2), 45.6 (2x CH_3). HRMS $[M+H]^+$ $C_{13}H_{21}N_2O_2$: Calculado 237.1598 encontrado 237.1600.

10 N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)-4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil) benzamida



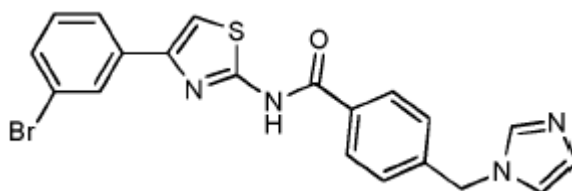
15 4-(3-bromofenil)tiazol-2-amina (160 mg, 0.63 mmol) se diluyó con tolueno (700 μ L) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en tolueno (298 μ L, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster (100 mg, 0.42 mmol) en tolueno (270 μ L). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH/ H_2O 65:25:4) proporcionó el producto (49.3 mg, 26%) como un aceite viscoso amarillo. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (bs, 1H, Har), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Har), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Har), 7.38 - 7.30 (m, 3H, Har), 7.21 - 7.14 (m, 2H, Har), 6.34 (bs, 1H, Har), 3.84 (s, 2H, CH_2), 2.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 2.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 2.20 (s, 6H, $(CH_3)_2N$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (C), 159.4 (C), 148.8 (C), 145.9 (C), 136.6 (C), 131.0 (CH), 130.9 (C), 130.4 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (2xCH), 128.0 (2xCH), 124.8 (CH), 123.1 (C), 109.3 (CH), 59.1 (CH_2), 53.8 (CH_2), 46.8 (CH_2), 45.7 (2x CH_3). HRMS $[M+H]^+$ $C_{21}H_{24}BrN_4OS$: Calculado 459.0849 encontrado 459.0827.

4-((1H-imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo



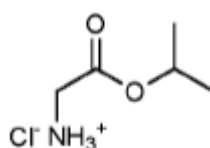
30 A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (500 g, 2.18 mmol), Cs_2CO_3 (781 mg, 2.4 mmol) en DMF (10 mL) se agregó al imidazol (163 mg, 2.4 mmol). La mezcla se calentó una hora en microondas a 150°C. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita, se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto (381 mg, 81%) como un aceite incoloro. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.51 (s, 1H, Har), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Har), 7.05 (s, 1H, Har), 6.86 (s, 1H, Har), 5.14 (s, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4 (C), 141.2 (C), 137.5 (CH), 130.2 (2xCH), 130.0 (C), 127.0 (2xCH), 119.3 (CH), 52.2 (CH_3), 50.3 (CH_2). HRMS $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$: Calculado 217.0970 encontrado 217.0972.

4-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il) benzamida



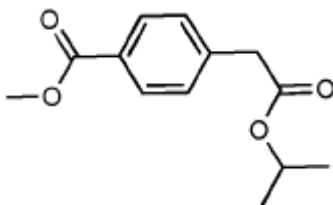
4-(3-bromofenil)tiazol-2-amina (100 mg, 0.39 mmol) se diluyó con tolueno (400 μ L) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en tolueno (185 μ L, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster (56 mg, 0.26 mmol) en tolueno (200 μ L). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1M (pH 9-10). La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) proporcionó el producto (57.2 mg, 50%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.85 - 7.80 (m, 3H, Har), 7.59 - 7.54 (m, 1H, Har), 7.44 (s, 1H, Har), 7.23 (ddd, J = 8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H, Har), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.09 - 7.08 (m, 1H, Har), 7.07 (s, 1H, Har), 6.85 (s, 1H, Har), 6.80 (s, 1H, Har), 4.23 (s, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ 165.3 (C), 148.5 (C), 141.1 (C), 136.4 (C), 132.1 (C), 130.7 (CH), 130.2 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (C), 128.5 (2xCH), 127.5 (2xCH), 124.5 (CH), 122.7 (C), 109.1 (CH), 50.3 (CH₂). HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₁₆BrN₄OS: Calculado 439.0223 encontrado 439.0223.

Cloruro de 2-isopropoxi-2-oxoetanaminio



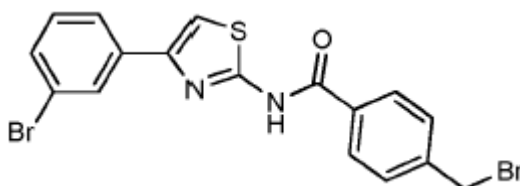
La glicina (1 g, 13.3 mmol) se disolvió en isopropanol (10 mL) a 0°C. Se agregó en forma de gotas SOCl₂ (1.93 mL, 26.6 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento, el solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó hexano a 0°C. La suspensión se filtró para proporcionar el producto (1.76 g, 86%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 5.13 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, (CH₃)₂CHO), 3.81 (s, 2H, CH₂), 1.32 (s, 3H, (CH₃)₂CHO), 1.30 (s, 3H, (CH₃)₂CHO). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ 168.0 (C), 71.7 ((CH₃)₂CHO), 41.2 (CH₂), 21.9 ((CH₃)₂CHO). HRMS [M+H]⁺ C₅H₁₂NO₂: Calculado 118.0858 encontrado 118.0863.

4-(2-isopropoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo



A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (500 g, 2.18 mmol), K₂CO₃ (854 mg, 6.33 mmol) en CH₃CN a 0°C se agregó el cloruro de 2-isopropoxi-2-oxoetanaminio (368 mg, 2.4 mmol). La mezcla se agitó dos días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita, se lavó con EA y se evaporó hasta secado para dar el producto como un aceite incoloro. (318 mg, 55%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 5.04 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, (CH₃)₂CHO), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.34 (s, 2H, CH₂), 2.39 (s, 1H, NH), 1.23 (s, 3H, (CH₃)₂CHO), 1.21 (s, 3H, (CH₃)₂CHO). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0 (C), 167.2 (C), 145.1 (C), 130.0 (2xCH), 129.3 (C), 128.4 (2xCH), 68.7 ((CH₃)₂CHO), 53.1 (CH₂), 52.3 (CH₃), 50.5 (CH₂), 22.1 ((CH₃)₂CHO). HRMS [M+H]⁺ C₅H₁₂NO₂: Calculado 118.0858 encontrado 118.0863.

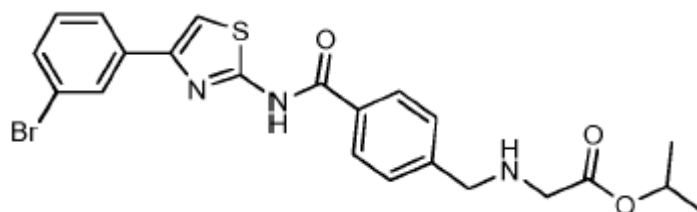
4-(bromometil)-N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il) benzamida



4-(3-bromofenil)tiazol-2-amina (200 mg, 0.78 mmol) se diluyó con tolueno (800 μ L) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó y se agregó lentamente trimetilaluminio en tolueno (488 μ L, 2M). La solución se calentó a 50°C durante 20 min y se agregó el éster (150 mg, 0.65 mmol) en tolueno (400 μ L). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó lentamente con agua para evitar formación de espuma. La capa acuosa se extrajo

tres veces con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EE 1:1) proporcionó el producto (189 mg, 65%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (bs, 1H, NH), 7.79 - 7.69 (m, 3H, Har), 7.57 - 7.48 (m, 1H, Har), 7.33 - 7.23 (m, 3H, Har), 7.18 (s, 1H, Har), 7.10 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H, Har), 4.44 (s, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 159.9 (C), 148.7 (C), 142.6 (C), 136.1 (C), 131.8 (C), 131.1 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (2xCH), 129.3 (CH), 128.2 (2xCH), 124.8 (CH), 123.0 (C), 109.5 (CH), 32.3 (CH₂). HRMS [M+H]⁺ C₁₇H₁₃Br₂N₂O₃S: Calculado 450.9126 encontrado 450.9110.

2-((4-((4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)carbamoyl)benzil)amino)acetato de isopropilo



A una solución de 4-(bromometil)-N-(4-(3-bromofenil)tiazol-2-il) benzamida (60 g, 0.13 mmol), K₂CO₃ (53 mg, 0.38 mmol) en CH₃CN a 0°C se agregó el cloruro de 2-isopropoxi-2-oxoetanaminio (22.3 mg, 0.145 mmol). La mezcla se agitó dos días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de almohadilla de Celita, se lavó con DCM y se evaporó hasta secado. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5) proporcionó el producto (28.5 mg, 45%) como un aceite viscoso amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.65 (ddd, J = 7.8, 1.5, 1.1 Hz, 1H, Har), 7.37 (ddd, J = 8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H, Har), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.19 (s, 1H, Har), 7.18 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H, Har), 5.10 (Hept, J = 6.3 Hz, 1H, Har), 3.85 (s, 2H, CH₂), 3.43 (s, 2H, CH₂), 1.27 (s, 3H, (CH₃)₂CHO), 1.24 (s, 3H, (CH₃)₂CHO). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.87 (C), 165.30 (C), 159.33 (C), 148.83 (C), 144.67 (C), 136.54 (C), 131.17 (C), 131.12 (CH), 130.47 (CH), 129.43 (CH), 128.87 (2xCH), 128.07 (2xCH), 124.82 (CH), 123.15 (C), 109.39 (CH), 69.02 ((CH₃)₂CHO), 52.97 (CH₂), 50.57 (CH₂), 22.17 ((CH₃)₂CHO). HRMS [M+H]⁺ C₂₂H₂₃BrN₃O₃S: Calculado 488.0624 encontrado 488.0638.

Actividad biológica

Ensayos bioquímicos y celulares

Los compuestos de la invención que se han probado en ensayo de quinasa in vitro con base en ELISA descrito anteriormente y en la proliferación celular de absorción de timidita tritiada en ensayo de células BAF3 tabulado en la tabla adelante

Número de ejemplo	ALK WT IC50 (μM)	ALK L1196M IC50 (μM)	IC50 Parental (μM)	NPM/ALK WT IC50 (μM)	NPM/ALK L1196M IC50 (μM)	Índice de selectividad (WT)	Índice de selectividad (1196M)
1	71	5.6	4.7	1.4	0.69	3	7
2	82	5.8	5.5	0.85	2.6	6	2
3	45	4.8	2.3	0.67	1.4	3	2
4	50	6.4	5.3	2.4	2.3	2	2
5	83	2.7	5.3	1.9	2.3	3	2
6	>100	6.3	6.6	2.1	2.3	3	3
7	54	1.9	5.0	2.5	1.3	2	4
8	23	5.8	1.5	0.85	0.46	2	3

ES 2 636 245 T3

Número de ejemplo	ALK WT IC50 (μM)	ALK L1196M IC50 (μM)	IC50 Parental (μM)	NPM/ALK WT IC50 (μM)	NPM/ALK L1196M IC50 (μM)	Índice de selectividad (WT)	Índice de selectividad (1196M)
9	>100	8	4.0	2.3	0.90	2	4
10	15	2.6	3	1.1	0.29	3	10
11	20	2.4	3.2	2.4	0.16	1	20
12	12	1.7	1.8	2.1	0.14	1	13
13	3.3	0.3	3.1	5.6	0.57	1	5
14	1.3	0.71	7.8	2.2	6.2	4	1
15	0.64	0.60	14	1.2	7	12	2
16	0.54	0.54	>50	41	14	1	4
17	8.6	1.6	0.46	1.1	0.79	0	1
18	40	21	0.45	1.2	1.9	0	0
19	76	5.6	0.49	1.3	3.7	0	0
20	38	31	7.3	2.8	1.9	3	4
21	1.5	0.70	12	4.6	5.7	3	2
22	4.2	1.1	8.5	2.0	1.2	4	7
23	51	45	5.9	2.3	1.2	3	5
24	1.5	0.36	2.4	1.6	1.1	1	2
25	1.7	0.87	12	6.7	3.8	2	3
26	0.42	0.0446	11	8.7	9.4	1	1
27	0.4281	0.0331	2.3	1.6	1.4	1	2
28	2.127	0.0556	3.7	6.1	4.0	1	1
29	0.3854	0.0467	10.0	7.2	0.057	1	175
30	2.1	0.83	10	0.69	3.4	15	3
31	5.0	8.9	2.2	0.87	0.50	3	4
32	15	11	2.4	2.0	2.1	1	1
33	4.1	2.9	7.1	2.3	1.6	3	4
34	>100	>100	4.0	1.9	1.7	2	2
35	1.9	5.8	7.3	2.9	2.4	3	3

Número de ejemplo	ALK WT IC50 (μM)	ALK L1196M IC50 (μM)	IC50 Parental (μM)	NPM/ALK WT IC50 (μM)	NPM/ALK L1196M IC50 (μM)	Índice de selectividad (WT)	Índice de selectividad (1196M)
36	1.9	1.1	6.9	0.88	2.1	8	3
37	4.6	2.1	2.4	0.61	1.2	4	2
38	7.0	2.3	>50	10	2.3	>5	>22
39	>100	27	33	9.0	1.3	4	26
40	9.4	4.4	18	5.1	0.80	4	23
41	7.0	2.7	>50	22	0.83	>2	>60
42	53	3.7	2.6	2.9	0.96	1	3
43	>100	1.3	4.5	4.9	0.86	1	5
44	>100	65	7.8	5.1	5.4	2	1
45	50	30	8.0	5.1	3.2	2	2
46	52	39	11	6.9	3.9	2	3
47	46	>100	>25	>25	>25	1	1
48	0.20	0.91	13	1.6	3.1	8	4
49	26	99	4	1.7	1.9	2	2
50	2.8	3.6	>50	10	5.2	>5	>10

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO - BICOCCA

UNIVERSITE' DE GENEVE

5 UNIVERSITE' CLAUDE BERNARD LYON 1

<120> 2-ACILAMINOTIAZOLES PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

<130> 3127EUR

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

10 <210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sustrato de péptido ALK

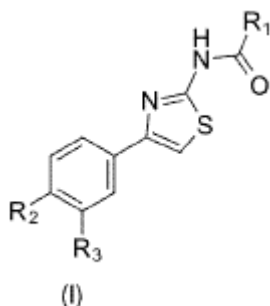
<400> 1

Ala	Arg	Asp	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Phe	Phe	Arg	Lys	Gly	Gly	Cys	Ala
1				5					10					15	

Met	Leu	Pro	Val	Lys
			20	

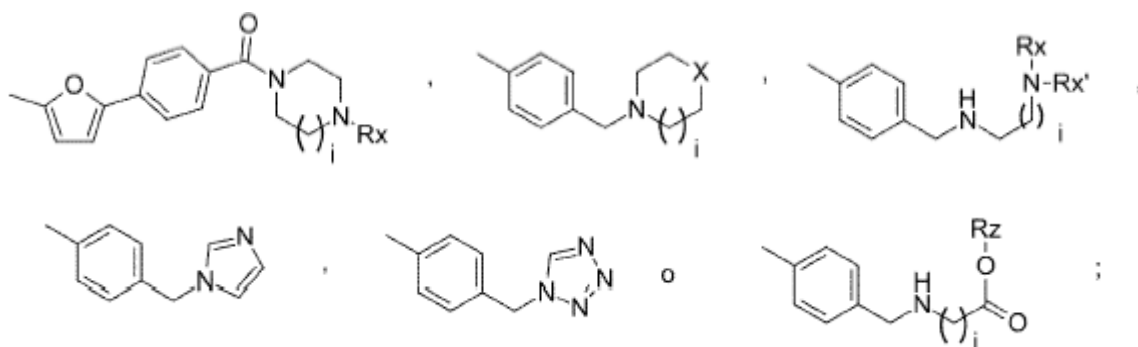
REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de la fórmula (I)



en la que:

5 - R₁ es



i es igual a cero, 1 o 2

R_x y R_{x'} pueden ser los mismos o diferentes y son un alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

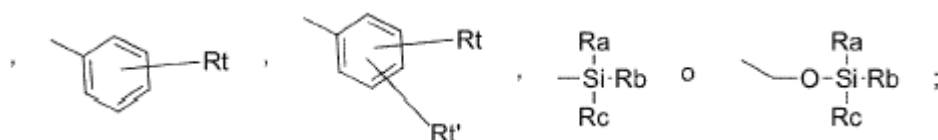
10 X es ya sea oxígeno o NR_y;

R_y es un alquilo lineal o ramificado C₁-C₃ o propargilo;

R_z es ya sea hidrógeno o alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

- R₂ y -R₃ pueden ser los mismos o diferentes y son hidrógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o -C≡C-R₄, dado que por lo menos uno de -R₂ y -R₃ es -C≡C-R₄;

15 - R₄ es hidrógeno, -CH₂-O-CPh₃, ciclohexenilo, alquilo C₁-C₄,



R_t y R_{t'} pueden ser los mismos o diferentes y son alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o F;

20 Ra, Rb y Rc pueden ser los mismos o diferentes y puede ser fenilo o alquilo lineal o ramificado C₁-C₄; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Los compuestos de la reivindicación 1 en los que

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

R₃ es -C≡C-R₄;

y en el que R₁, R₄, Ra, Rb, Rc, Rt, Rt', Rx, Rx', Ry, Rz, X e i son como se define en la reivindicación 1.

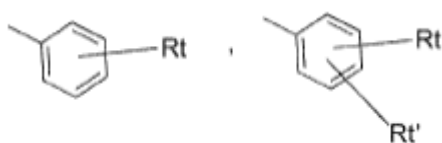
3. Los compuestos de la reivindicación 1 en los que

5 -R₂ es -C≡C-R₄;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

y en el que R₁, R₄, Ra, Rb, Rc, Rt, Rt', Rx, Rx', Ry, Rz, X e i son como se define en la reivindicación 1.

4. Los compuestos de las reivindicaciones 2 o 3, en los que -R₄ se selecciona de la lista de



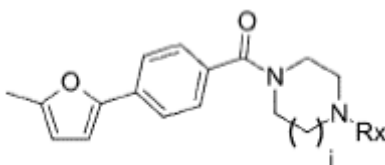
10 y en los que R₁, R₂, R₃, Rt, Rt', Rx, Rx', Ry, Rz, X e i son como se define en las reivindicaciones 2 o 3.

5. Los compuestos de las reivindicaciones 2 o 3, en los que -R₄ se selecciona de la lista de



y en los que R₁, R₂, R₃, Ra, Rb, Rc, , Rx, Rx', Ry, Rz, X e i son como se define en las reivindicaciones 2 o 3.

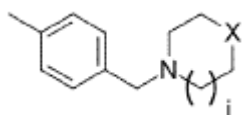
6. Los compuestos de las reivindicaciones 4 o 5 en los que -R₁ es



15

y en los que R₂, R₃, R₄, Rx, Ry, e i se definen como en las reivindicaciones 4 o 5, Rt y Rt' se definen como en la reivindicación 4 y Ra, Rb, Rc se definen como en la reivindicación 5.

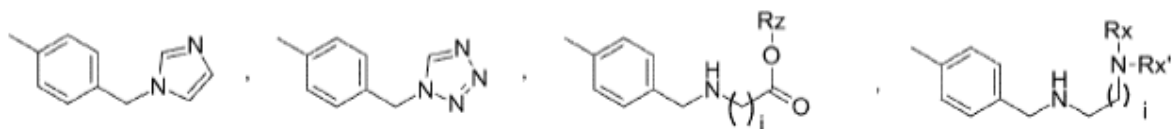
7. Los compuestos de las reivindicaciones 4 o 5 en los que -R₁ es



20

y en los que R₂, R₃, R₄, Ry, X e i se definen como en las reivindicaciones 4 o 5, Rt y Rt' se definen como en la reivindicación 4 y Ra, Rb, Rc se definen como en la reivindicación 5.

8. Los compuestos de las reivindicaciones 4 o 5 en los que -R₁ se selecciona de la lista de



y en los que R₂, R₃, R₄, Rx, Rx', Rz e i se definen como en las reivindicaciones 4 o 5, Rt y Rt' se definen como en la reivindicación 4 y Ra, Rb, Rc se definen como en la reivindicación 5.

9. Los compuestos de la reivindicación 1 seleccionados de la lista de

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(feniletinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

5 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(p-toliletinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

N-(4-(3-((4-metoxifenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(4-metil-3-(feniletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(4-metil-3-(p-toliletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((4-metoxifenil)etinil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

10 N-(4-(4-metil-3-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((2-metoxifenil)etinil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((4-fluorofenil)etinil)-4-metilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-metil-4-(p-toliletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-metil-4-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

15 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

N-(4-(3,4-bis((2-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(4-metil-3-((trisopropilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-metil-4-((trisopropilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3,4-bis((trisopropilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

20 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trietilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((trimetilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

N-(4-(3-(ciclohex-1-en-1-iletinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-(hex-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-(3-((tert-butildifenilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

25 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-((trisopropilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il) benzamida;

N-(4-(3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((tert-butildimetilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

N-(4-(3-((tert-butildifenilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;

5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-((trisopropilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;

30 N-(4-(3-((tert-butildimetilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)furan-2-carboxamida;

5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-(3-((trisopropilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;

- 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;
- 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-(3-(tritoloxi)prop-1-in-1-il)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- N-(4-(3-((2-fluorofenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
- N-(4-(3-((4-fluorofenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
- 5 N-(4-(3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
- N-(4-(3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil) furan-2-carboxamida;
- 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(4-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- N-(4-(4-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
- N-(4-(4-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida;
- 10 4-(morfolinometil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- N-(4-(3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida;
- N-(4-(3-((tert-butildimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida;
- N-(4-(3-((tert-butildifenilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)-4-(morfolinometil) benzamida;
- 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometoxi)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- 15 5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-(4-(3-((2-(trifluorometoxi)fenil)etnil)fenil)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;
- 4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- 4-((1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- 4-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- 2-((4-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)benzil)amino)acetato de isopropilo;
- 20 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida;
- N-(4-(3-etnilfenil)tiazol-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida y
- 4-((4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(3-((triisopropilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il) benzamida.
10. Los compuestos de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de cáncer.
- 25 11. Los compuestos de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de la lista de linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma difuso de células B grandes, tumores inflamatorios miofibroblásticos, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de célula epidermoide esofágica, carcinoma medular renal, leucemia mieloide, cáncer de mama y carcinoma colorrectal.