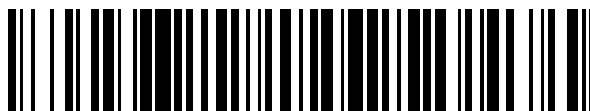


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 134**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2012** **PCT/US2012/067132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013** **WO13082324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012** **E 12853202 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2785714**

54 Título: **Moduladores mejorados de la actividad de Hec1 y métodos asociados**

30 Prioridad:

29.11.2011 US 201161564773 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2019

73 Titular/es:

TAIVEX THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
8F., No. 12, Dongxing Rd., Songshan Dist.
Taipei City 105, TW

72 Inventor/es:

HUANG, YU-LING;
CHUANG, SHIH-HSIEN;
LEE, YING-SHUAN EDA;
HUANG, JIANN-JYH y
LAU, JOHNSON

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 712 134 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores mejorados de la actividad de Hec1 y métodos asociados

5 Campo de la invención

El campo de la invención es diversos compuestos, composiciones, y su uso en métodos relacionados con la modulación de la actividad de Hec1, en particular en lo que se refiere a la inhibición de la propagación y el crecimiento de células tumorales.

10 Antecedentes

Aunque los mecanismos asociados a la regulación mitótica son conceptualmente una diana atractiva en los intentos por reducir el crecimiento de células tumorales, han sido difíciles de conseguir compuestos con actividad y selectividad específicas elevadas y un perfil farmacológico deseable. Por ejemplo, el huso mitótico se puede fijar como diana con toxinas del huso mitótico (por ejemplo, taxanos, alcaloides de la vinca, etc.) con una actividad relativamente elevada, pero numerosas toxinas del huso mitótico son inaceptables para la intervención farmacéutica dado que tales venenos son a menudo no específicos.

Para mejorar la especificidad del tratamiento, se pueden seleccionar componentes para la regulación del huso mitótico y el quinetocoro o el punto de control mitótico que se ha mostrado que están asociados funcionalmente al cáncer. Por ejemplo, Hec1 es un componente crítico de la señalización del punto de control de la mitosis y se expresa altamente en cáncer y ayuda a asegurar la correcta regulación de los cromosomas durante la división celular. Hec1 interactúa con otros componentes diversos del quinetocoro incluyendo Nuf2, Spc 24, Spc25, y Zwint-1, así como con quinasas mitóticas Nek2 y Aurora B. La sobreexpresión de Hec1 es un rasgo común de una gran diversidad de cánceres y líneas celulares de cáncer, y a menudo puede servir como marcador de pronóstico en cáncer de mama primario y otros cánceres. Basándose en la importancia aparente de Hec1 en el crecimiento de células tumorales, se ha usado MA inhibidor (siMA) para reducir la expresión de Hec1 y ha mostrado resultados muy prometedores, al menos en un modelo animal. Sin embargo, el suministro *in vivo* de cantidades eficaces de siMA con alta especificidad al tumor a menudo es problemático.

Más recientemente, se han desarrollado diversos inhibidores de molécula pequeña que interfieren con la interacción Nek2/Hec1. Dado que Nek2 es un componente regulador de Hec1 en la mitosis, se espera que la supresión de la función de Nek2/Hec1 dé como resultado la carencia de separación de cromosomas y la muerte celular. Se han informado varios compuestos prometedores (véase Qiu *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2009, 52 (6), pág. 1757-1767; Wu *et al.*, *Cancer Res.* 15 de octubre de 2008;68(20):8393-9) que tuvieron una actividad significativa de eliminación celular y fijaron como diana directamente la ruta de Nek2/Hec1. Cuando una definición o el uso de un término en una referencia citada en el presente documento sea inconsistente o contrario a la definición de ese término proporcionada en el presente documento, se aplica la definición de ese término proporcionada en el presente documento y no se aplica la definición de ese término en la referencia. Sin embargo, aunque la actividad observada fue prometedora en al menos algunos casos, no obstante siguieron existiendo problemas asociados a solubilidad, toxicidad, y la necesidad de usar concentraciones relativamente altas con el fin de ser eficaz.

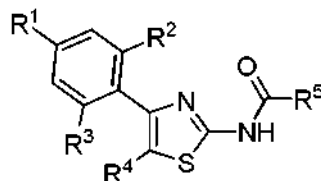
De ese modo, aún existe una necesidad apremiante de compuestos, composiciones, y métodos mejorados para la inhibición de Hec1, en particular en lo que se refiere al uso de tales compuestos el tratamiento de cáncer y otras enfermedades proliferativas.

El documento de Patente WO 2011/115998 A2 desvela compuestos, composiciones y métodos para la modulación de la interacción de Nek2/Hec1. Los compuestos preferentes del documento de Patente WO 2011/115998 A2 alteran la unión Nek2/Hec1 y por lo tanto son útiles como agente quimioterapéutico para enfermedades neoplásicas.

Sumario de la invención

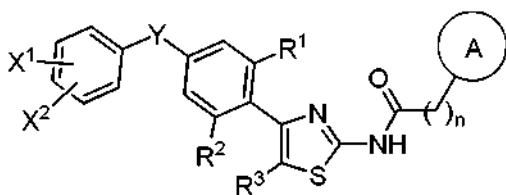
La invención es como se define en las reivindicaciones anexas. Los inventores han descubierto ciertos compuestos que son capaces de alterar de forma selectiva un complejo Nek2/Hec1 y/o prevenir de forma selectiva que Hec1 se una a Nek2. Por lo tanto, los compuestos y las composiciones que se presentan en el presente documento son capaces de inducir mitosis anómala y apoptosis en células cancerígenas, y de acumular células apoptóticas sub G1. El tratamiento de células con los compuestos contemplados también puede alterar la expresión de una diversidad de reguladores apoptóticos y del ciclo celular. Por ejemplo, los compuestos contemplados especialmente pueden inducir la escisión de caspasa 3 y PARP, la regulación negativa de reguladores antiapoptóticos (incluyendo Mcl-1 y XIAP), y la inducción de la degradación de ciclina B1 y ciclina D1. Todos los reguladores apoptóticos y del ciclo celular mencionados anteriormente desempeñan papeles clave en el crecimiento celular normal. Por lo tanto, los compuestos contemplados se pueden usar para suprimir la función de Hec1/Nek2 y se pueden usar para terapia anticancerígena, para inhibir la proliferación de células cancerígenas, y/o para inducir la muerte celular.

En el presente documento se desvela materia objeto asociada a diversos compuestos, composiciones, y métodos para la inhibición de Hec1. Más particularmente, los compuestos contemplados pueden incluir aquellos de acuerdo con la Fórmula I

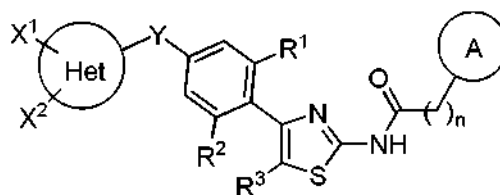


Fórmula I

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se describen como se hace posteriormente. Los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden tener una estructura de acuerdo con las Fórmulas II y/o III (con los radicales respectivos que se describen con mayor detalle posteriormente).

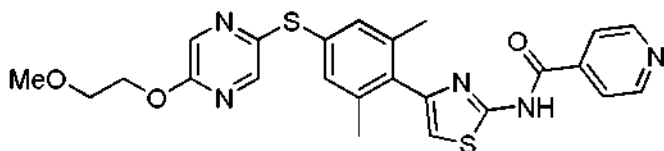


Fórmula II

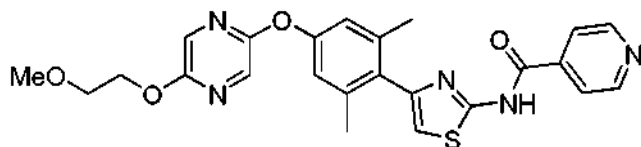


Fórmula III

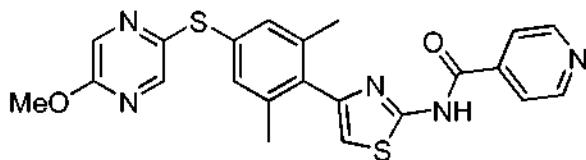
- Los compuestos contemplados pueden tener una estructura de acuerdo con las Fórmulas IV, V, y/o VI. Los compuestos de acuerdo con las fórmulas IV y V no son parte de la invención y únicamente son compuestos de referencia.



Fórmula IV



Fórmula V



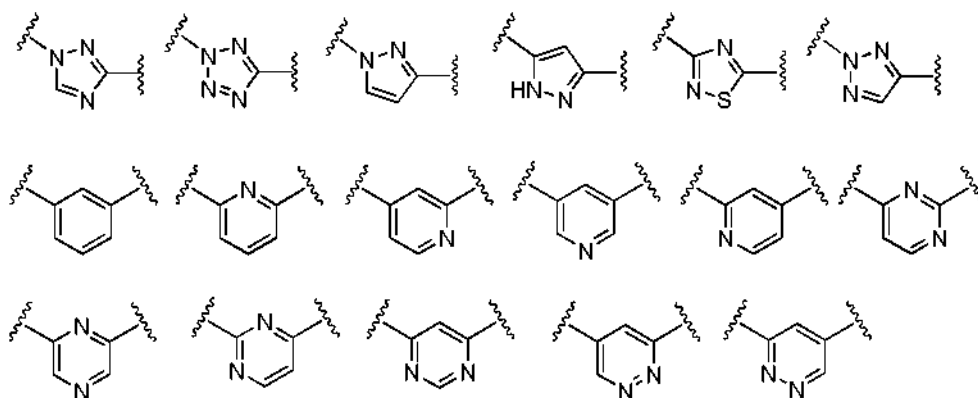
Fórmula VI

En el presente documento se desvela que R^1 , R^2 , y R^3 pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, OR_a , SR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, y/o $-NR_aC(O)NHR_b$; donde R_a y R_b pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ariloxi, alcoxi, hidroxilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, o heterocicloalquenilo, o R_a y R_b , junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, son heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo. En el presente documento, también se desvela que R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser independientemente hidrógeno alquilo C_1-C_6 , halógeno, u OR_a . R^5 puede ser alquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, fenilalquenilo, heteroarilalquenilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo. Tales grupos arilo, heteroarilo, y/o piridinilo pueden ser grupos arilo, heteroarilo, y piridinilo sustituidos, respectivamente. Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R_a , y R_b pueden estar opcional e independientemente sustituidos; además, n puede ser 0 o 1.

En el presente documento se desvela que X^1 y X^2 pueden ser, independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, OR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, $-NR_aC(O)NHR_b$, o $-A^1(CH_2)_m A^2(CH_2)_p A^3(CH_2)_q A^4R_c$, donde n , m , p , y/o q son, independientemente, 4 o menos. En el presente documento, A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 se pueden seleccionar independientemente entre nulo, CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O, NH, NR_a , S, SO, y SO_2 . De forma análoga, R_c puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, OR_a , SR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$. En otros aspectos más de la materia objeto que se desvela en el presente documento, Y puede ser CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O, NH, S, SO, o SO_2 . Cada uno de X^1 y X^2 puede estar opcional e independientemente sustituido.

En el presente documento, cuando R^1 y R^2 son metilo y cuando R^3 es hidrógeno, R^5 no puede ser tiazolilo, N-metilimidazolilo, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, fenilo, o dimetoxifenilo. Además, cuando R^1 , R^2 , y R^3 son metilo, R^5 no puede ser tiazolilo, N-metilimidazolilo, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, fenilo, metoxifenilo, dihidroxifenilo, hidroximetoxifenilo, trifluorometilfenilo, o dimetoxifenilo. El presente documento se desvela además que, cuando R^1 y R^2 son metilo y cuando R^3 es hidroxilo o metoxi, R^5 no puede ser fenilo.

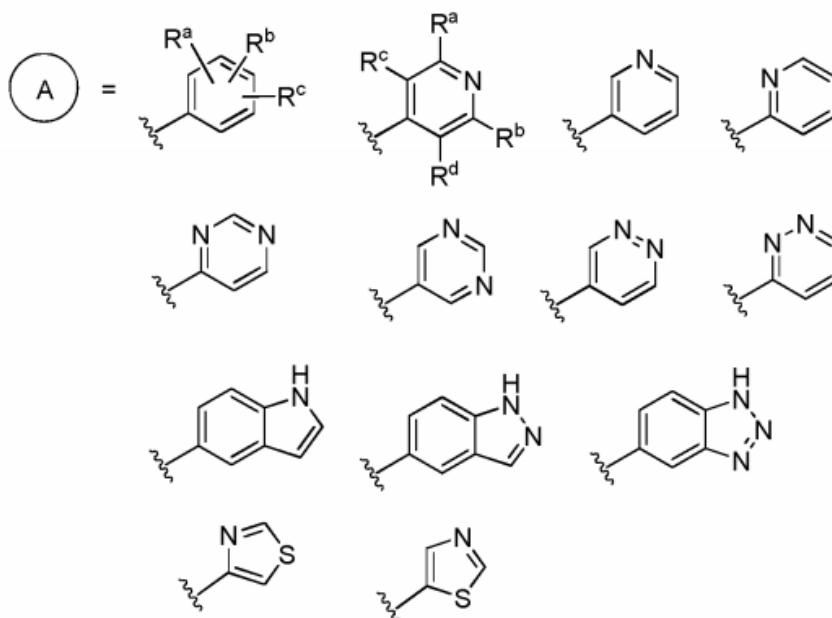
En el presente documento también se desvela que un anillo de tiazolilo puede estar sustituido con un compuesto del grupo



En el presente documento también se desvela que



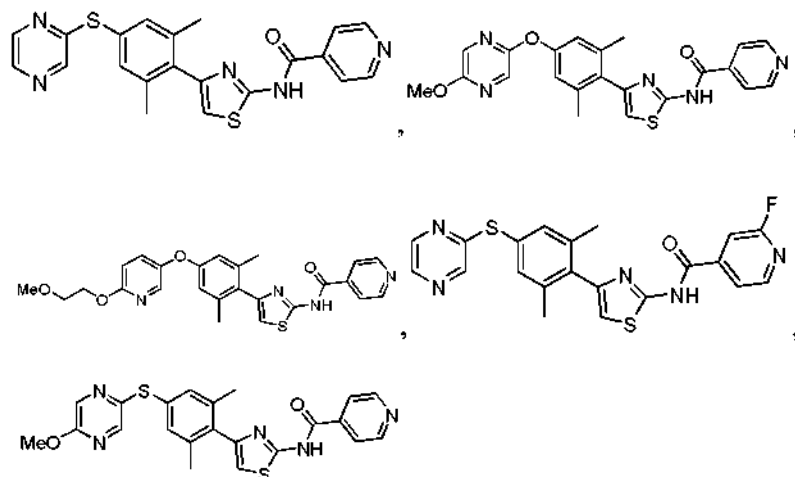
puede ser uno o más de:



donde R_c y/o R_d pueden ser R_a .

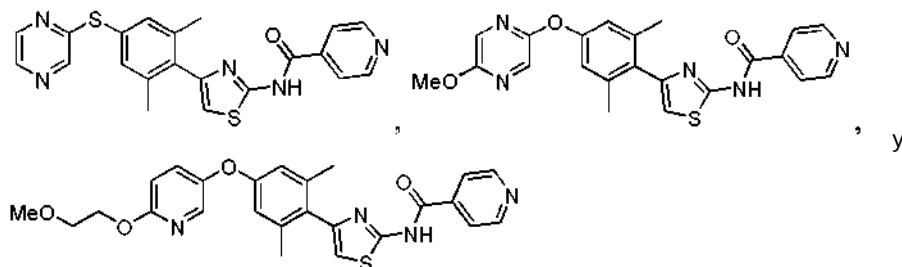
La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en

5

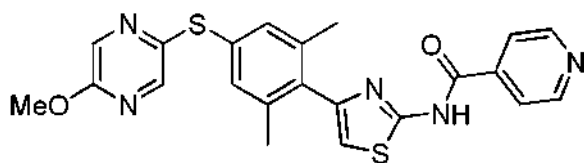


y

10 En algunas realizaciones el compuesto tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



15 En algunas realizaciones el compuesto tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en

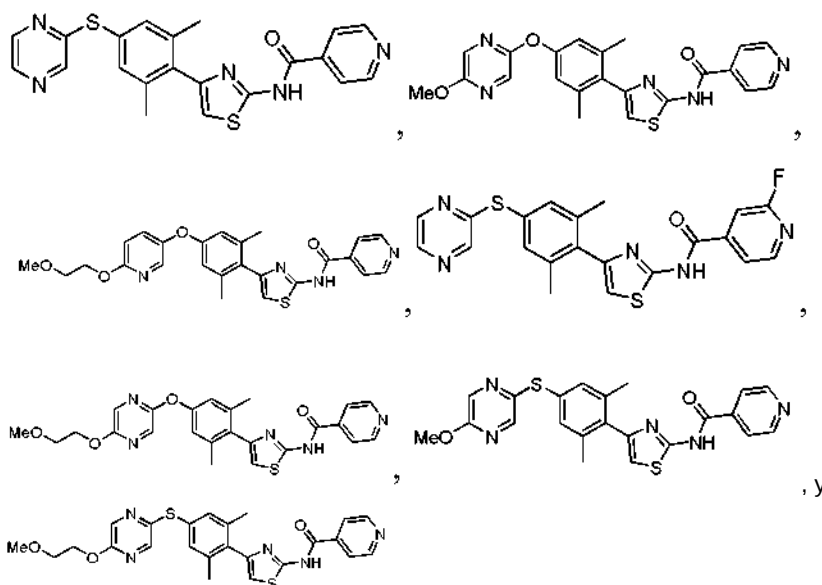


20 Los compuestos del concepto de la invención pueden estar en combinación con un ion para formar una sal, o en forma de una base libre. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención está en combinación con un ion para formar de ese modo una sal farmacéuticamente aceptable. De forma análoga, los compuestos del concepto de la invención pueden incluir metabolitos de los compuestos que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, en el presente documento R^1 puede ser SR_a y el S puede estar en forma de una sulfona o un sulfóxido.

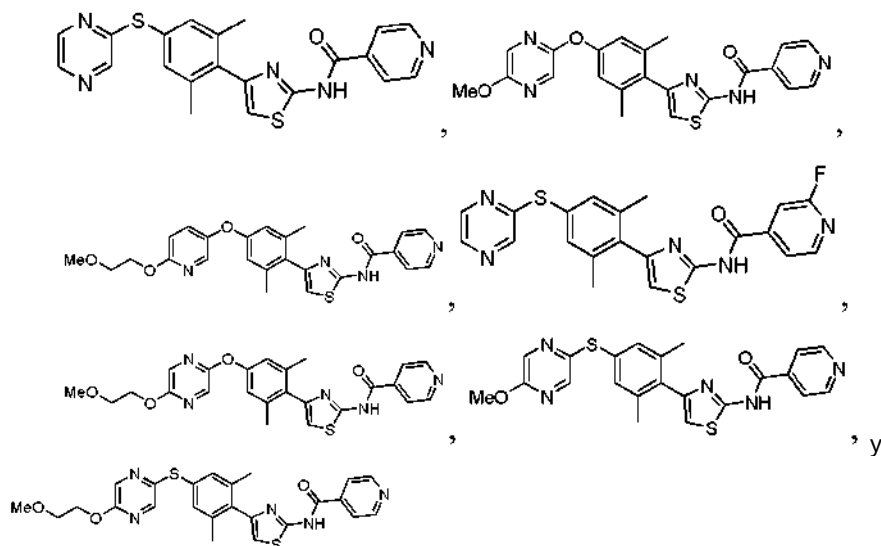
25 En algunos aspectos de la materia objeto de la invención, los compuestos contemplados son inhibidores de Hec1, y/o se pueden caracterizar por alterar la interacción Hec1/Nek2. Por lo tanto, los compuestos que se presentan en el presente documento pueden ser particularmente adecuados para su uso como agentes terapéuticos que alteran la ruta mitótica. La presente invención también se refiere de ese modo a una composición farmacéutica que incluye un compuesto del concepto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal compuesto se puede
30 formular para administración oral, inyección, y/o administración tópica. Tal composición farmacéutica puede contener un compuesto del concepto de la invención en una concentración eficaz para modificar y/o alterar las interacciones Hec1/Nek2 en un paciente cuando la composición farmacéutica se administra al paciente. Tal composición farmacéutica puede incluir, opcionalmente, un fármaco que interfiera con la formación y/o degradación de

microtúbulos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además, opcionalmente, un segundo compuesto antineoplásico. En el presente documento también se desvela un método de alteración de la interacción Nek2/Hec1 que puede incluir una etapa de poner en contacto un complejo Nek2/Hec1 con uno o más compuestos presentados en el presente documento en una cantidad que sea eficaz para alterar la unión Nek2/Hec1.

- 5 En general, mientras que se contemplan todas las formas de puesta en contacto, el complejo Hec1/Nek2 se puede formar *in vivo* en un mamífero, y un compuesto del concepto de la invención se puede administrar por vía oral, tópica, o parenteral. Opcionalmente, un método desvelado en el presente documento puede incluir la administración conjunta de un fármaco que interfiere con la formación y/o la degradación de microtúbulos. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



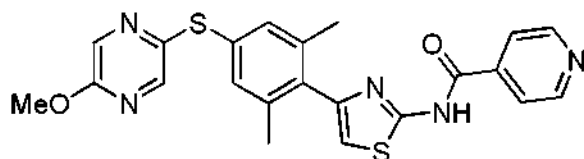
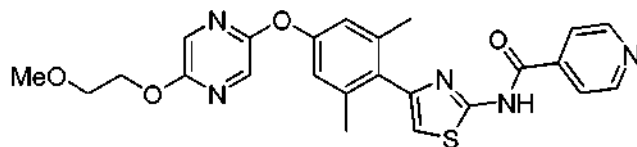
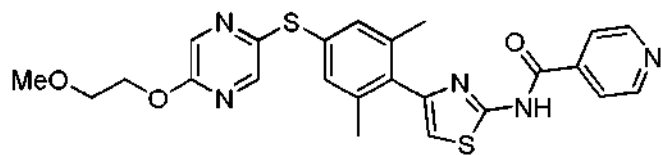
para su uso en un método de alteración de la interacción Hec1/Nek2, en el que el método comprende poner en contacto un complejo Hec1/Nek2 con el compuesto en una cantidad eficaz para alterar la unión Nek2/Hec1. En algunas realizaciones del compuesto para el uso, la etapa de puesta en contacto del complejo Hec1/Nek2 se lleva a cabo *in vivo* en un mamífero, y en el que el compuesto se administra por vía oral, tópica, o parenteral, o en el que el método comprende además una etapa de administración conjunta de un agente que interfiere con la formación o degradación de microtúbulos. En el presente documento también se desvela un método para el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un mamífero, que incluye la etapa de administrar un compuesto del concepto de la invención en una cantidad eficaz para alterar la unión Hec1/Nek2 y/o alterar un complejo Hec1/Nek2. El compuesto del concepto de la invención se puede administrar por vía oral, tópica o parenteral. Opcionalmente, un método desvelado en el presente documento en el contexto de la presente invención puede incluir la administración conjunta de un fármaco antineoplásico. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

La presente invención también se refiere a un método para alterar y/o mejorar un parámetro farmacocinético de un

compuesto del concepto de la invención que incluye la etapa de formar una sal de tosilato del compuesto. Tales compuestos se pueden seleccionar entre:



También se desvela una composición farmacéutica que incluye un vehículo y una sal de tosilato de un compuesto que se desvela en el presente documento.

Diversos objetivos, características, aspectos y ventajas de la materia objeto de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones preferentes, junto con los dibujos y figuras acompañantes en los que los numerales similares representan componentes similares. La invención se define mediante las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra resultados de estudios de inmunoprecipitación que demuestran la alteración de la interacción Hec1-Nek2 usando un compuesto a modo de ejemplo de acuerdo con la materia objeto de la invención.

La **Figura 2** muestra resultados de análisis de inmunotransferencia que demuestran la reducción de la proteína Nek2 en células cancerígenas tratadas con compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con la materia objeto de la invención.

La **Figura 3** muestra resultados de estudios de microscopio de fluorescencia que demuestran la falta de alineación cromosómica en células cancerígenas tratadas con compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con la materia objeto de la invención durante diversos periodos de tiempo.

La **Figura 4** muestra resultados de estudios de clasificación por fluorescencia de células activadas (FACS) que demuestran la inducción de la apoptosis en células cancerígenas mediante el análisis del ciclo celular después del tratamiento con compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con la materia objeto de la invención.

La **Figura 5** muestra la inducción de la apoptosis en células cancerígenas mediante inmunotransferencia de proteínas de la ruta apoptótica después del tratamiento con compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con la materia objeto de la invención.

La **Figura 6** muestra resultados estudios de inmunotransferencia que demuestran la degradación de la ciclina B1 y la ciclina D1 en células cancerígenas después del tratamiento con un compuesto a modo de ejemplo de acuerdo con la materia objeto de la invención.

La **Figura 7** muestra resultados de estudios de crecimiento tumoral. La **Figura 7A** y la **Figura 7B** muestran los efectos de compuestos seleccionados en xenoinjertos de cáncer de mama MDA-MB-231. La **Figura 7C** muestra los efectos del compuesto seleccionado en xenoinjertos de cáncer de mama BT474. La **Figura 7D** muestra los efectos del compuesto seleccionado en xenoinjertos de cáncer de hígado Huh7. La **Figura 7E** muestra los efectos de un nuevo tratamiento de xenoinjertos MDA-MB-231 previamente tratados de estadio final con el compuesto seleccionado. En todos los casos se inhibió el crecimiento tumoral.

La **Figura 8** muestra resultados de estudios de permeabilidad de células tratadas con compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con la materia objeto de la invención, que demuestran permeabilidad moderada de Caco-2 en ambas direcciones sin ninguna indicación de flujo de salida activo significativo.

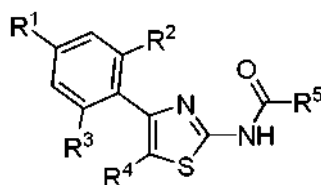
- 5 La **Figura 9** muestra resultados de sitios de unión, que demuestran la unión a hERG de compuestos a modo de ejemplo con $Cl_{50} > 10-100 \mu M$.

Descripción detallada

10 Compuestos contemplados

La invención es como se define en las reivindicaciones anexas. Los inventores han descubierto que se pueden preparar ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I y tienen propiedades ventajosas como restos que interfieren con Hec1. Los compuestos particularmente preferentes incluirán aquellos de acuerdo con la Fórmula I

15



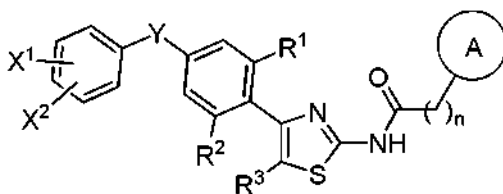
Fórmula I

- En el presente documento se desvela que R^1 puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, OR_a , SR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilo, alcoxi, alcoxi, hidroxi, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, o heterocicloalqueno; o R_a y R_b , junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, son heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; R^2 , R^3 , y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, u OR_a ; y R^5 es alquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, fenilalqueno, heteroarilalqueno, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R_a , y R_b está opcional e independientemente sustituido. En el presente documento también se desvelan compuestos en los que (I) cuando R^1 y R^2 son metilo y cuando R^3 es hidrógeno, R^5 no es tiazolilo, N-metilimidazolilo, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, fenilo, o dimetoxifenilo, (II) cuando R^1 , R^2 , y R^3 son metilo, R^5 no es tiazolilo, N-metilimidazolilo, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, fenilo, metoxifenilo, dihidroxifenilo, hidroximetoxifenilo, trifluorometilfenilo, o dimetoxifenilo, y/o (III) cuando R^1 y R^2 son metilo y cuando R^3 es hidroxilo o metoxi, R^5 no es fenilo.

- En el presente documento también se desvela que R^1 puede ser alcoxi, SR_a , OR_a , o, $-S(O)_2R_a$, de un modo tal que R_a es alquilo o arilo opcionalmente sustituido, que R^2 , R^3 , y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y que R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido. Otros compuestos desvelados en el presente documento están entre aquellos en los que R^1 es alcoxi, SR_a , OR_a , o, $-S(O)_2R_a$, en los que R_a es alquilo o un arilo opcionalmente sustituido, en los que R^2 y R^3 son alquilo C_1-C_6 , en los que R^5 es piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, halogenado). En el presente documento, R^1 puede ser OR_a , en la que R_a es arilo opcionalmente sustituido, R^2 y R^3 son alquilo C_1-C_6 , y R^5 es un piridinilo opcionalmente sustituido.

40

Por lo tanto, y visto desde una perspectiva diferente, los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden tener una estructura de acuerdo con la Fórmula II



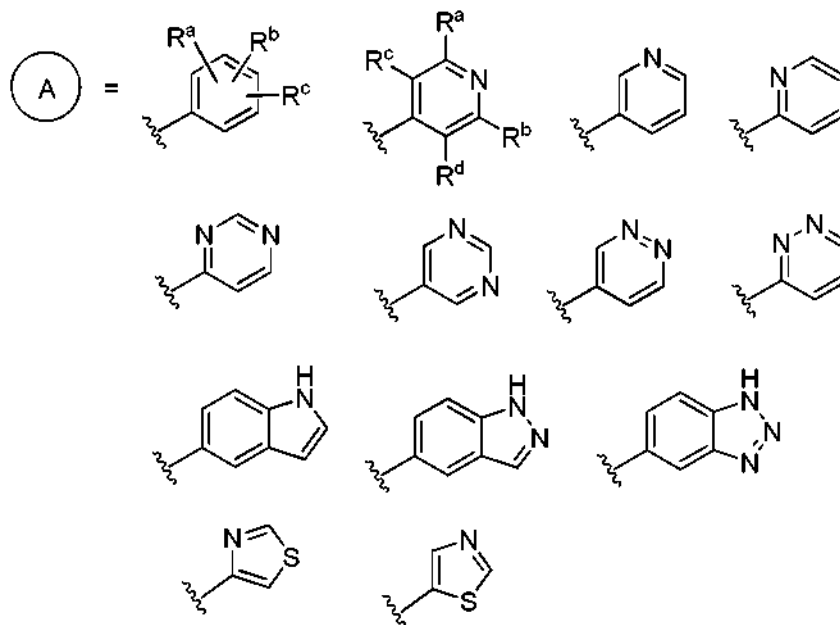
Fórmula II

45

en la que X^1 y X^2 pueden ser independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, OR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$; como alternativa, X^1 y X^2 pueden ser independientemente $-A^1(CH_2)_m A^2(CH_2)_p A^3(CH_2)_q A^4R_c$; donde A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 se seleccionan independientemente entre nulo, CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O, NH, NR_a , S, SO, y SO_2 ; donde R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi,

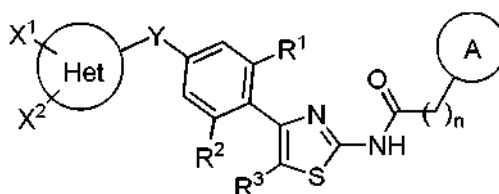
50

arilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, OR_a , SR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$; y donde m , p , y q are independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; Y es CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O , NH , NR_a , S , SO , o SO_2 ; R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente H, alquilo, alcoxi, o halógeno; n es 0, 1 o 2; y en la que **A** es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En el presente documento también se incluye un compuesto como se muestra a continuación



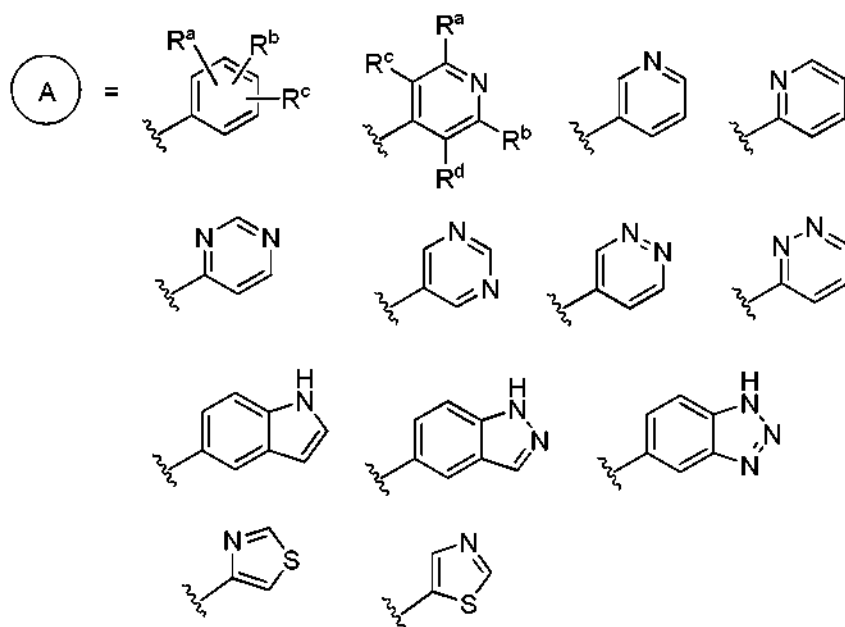
en el que cada uno de X^1 y X^2 está opcional e independientemente sustituido, y en el que R_c y R_d son independientemente R_a . Entre tales compuestos, se contempla además que Y puede ser O , S , o SO_2 ; y/o que **A** puede ser un piridinilo opcionalmente sustituido. Lo más habitualmente, X^1 y X^2 en tales compuestos será independientemente H, alquilo, y alcoxi, y n es 0 o 1. Con respecto a los radicales restantes, se aplican las mismas consideraciones que se proporcionan para la Fórmula I.

Otro compuesto más desvelado en el presente documento puede tener una estructura de acuerdo con la Fórmula III

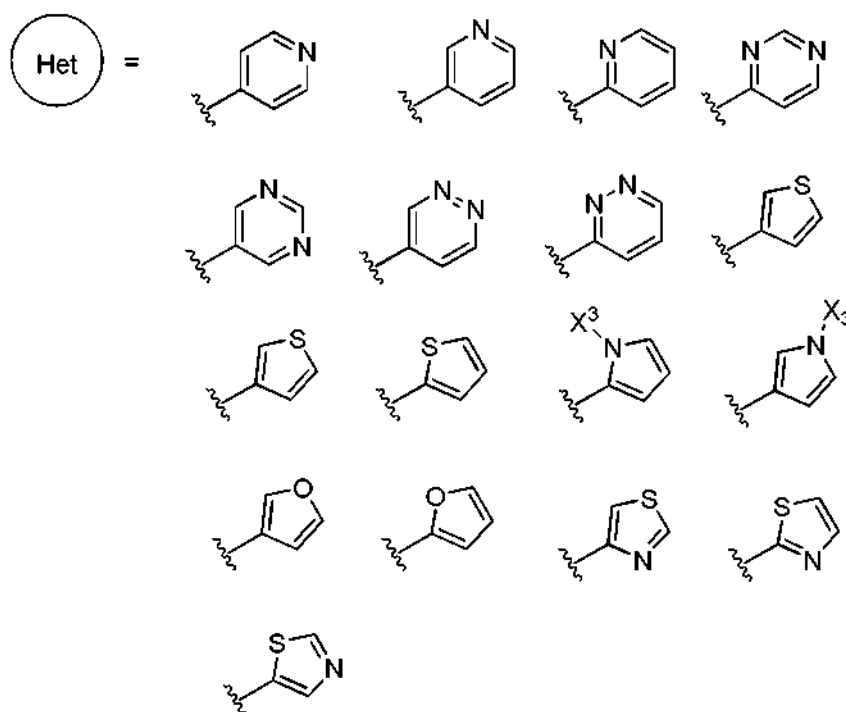


Fórmula III

en la que X^1 y X^2 pueden ser independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, OR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$. Como alternativa, X^1 y X^2 pueden ser independientemente $-A^1(CH_2)_m A^2(CH_2)_p A^3(CH_2)_q A^4R_c$; donde A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 se seleccionan independientemente entre nulo, CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O , NH , NR_a , S , SO , y SO_2 ; donde R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, OR_a , SR_a , NR_aR_b , $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-NR_aS(O)_2R_b$, $-N=CR_aR_b$, o $-NR_aC(O)NHR_b$; y donde m , p , y q son 0, 1, 2, 3 o 4; Y es CH_2 , CHR_a , CR_aR_b , O , NH , NR_a , S , SO , o SO_2 ; R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente H, alquilo, alcoxi, o halógeno; n es 0, 1 o 2; en la que cada uno de X^1 y X^2 está opcional e independientemente sustituido; en la que R_c y R_d es independientemente R_a , y en la que **A** y **Het** son independientemente un aromático y arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. Entre otras opciones, un compuesto que se desvela en el presente documento tiene una estructura como se ha descrito anteriormente, en la que

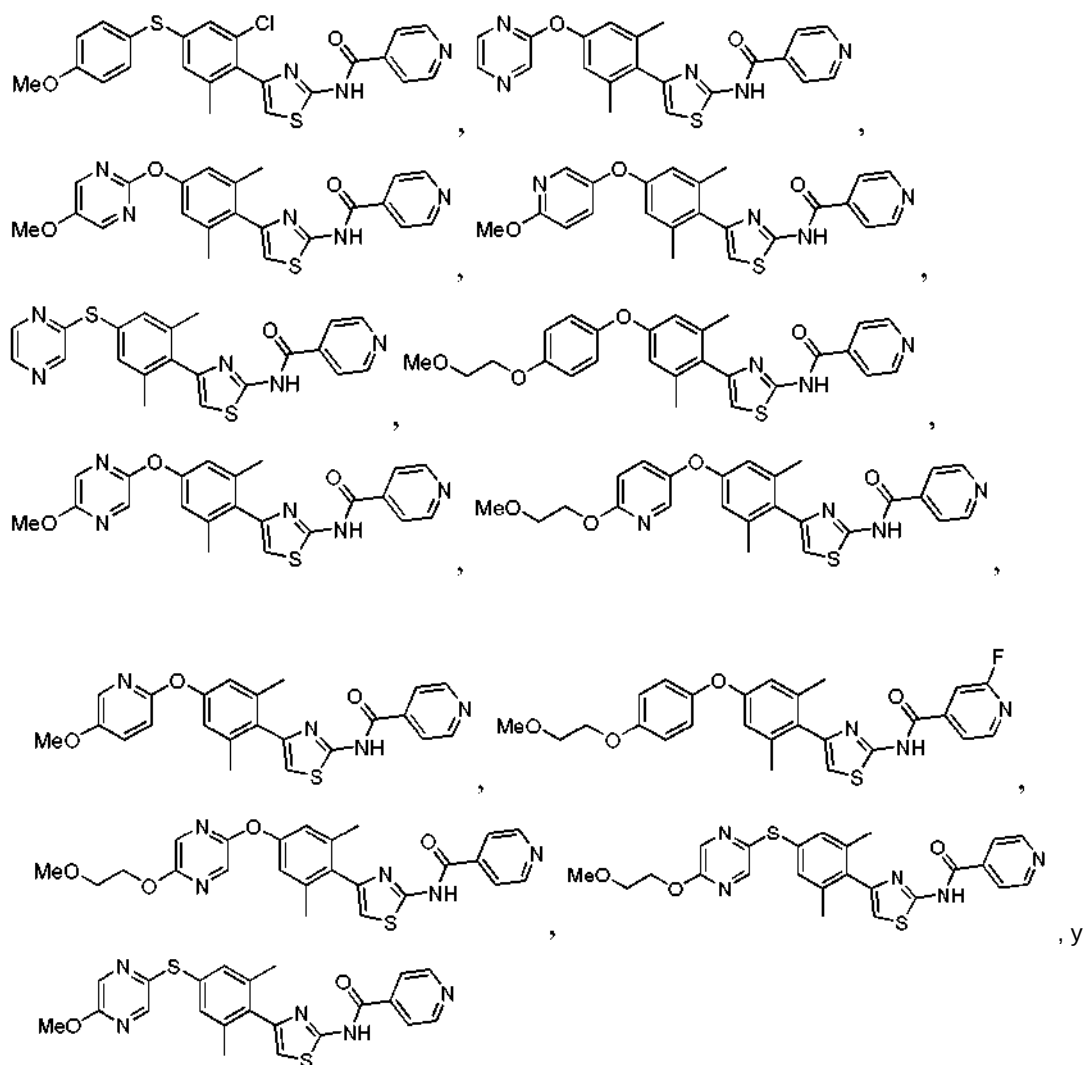


y en la que

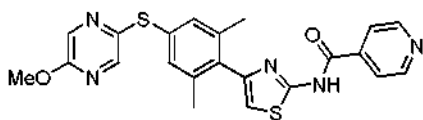


Con respecto a los radicales restantes, se aplican las mismas consideraciones que se han indicado para la Fórmula I. Los compuestos adecuados de acuerdo con la Fórmula II pueden incluir aquellos en los que A es un piridinilo opcionalmente sustituido, y/o en la que Y es O, S, o SO₂.

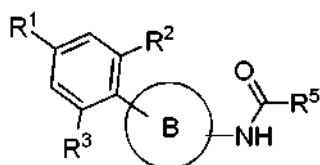
En vista de lo expuesto anteriormente y de los datos experimentales adicionales (véase posteriormente), los compuestos pueden tener una estructura como se muestra a continuación



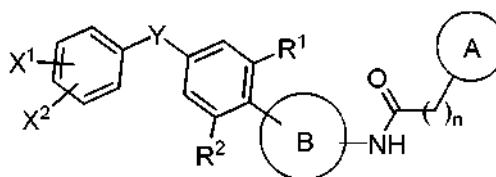
- 5 En un aspecto, la materia objeto de la invención incluye el compuesto que se muestra inmediatamente a continuación o sales del mismo



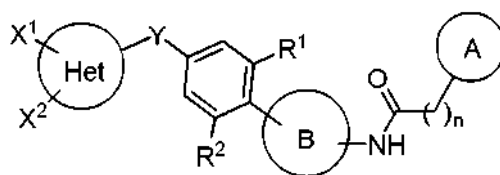
- 10 En línea con la presente divulgación, se ha de entender que el anillo central de tiazol de los compuestos que tienen Fórmulas I-III se puede reemplazar con una diversidad de sistemas de anillos heterocíclicos y/o aromáticos como se muestra a continuación para las Fórmulas I*-III*



Fórmula I*

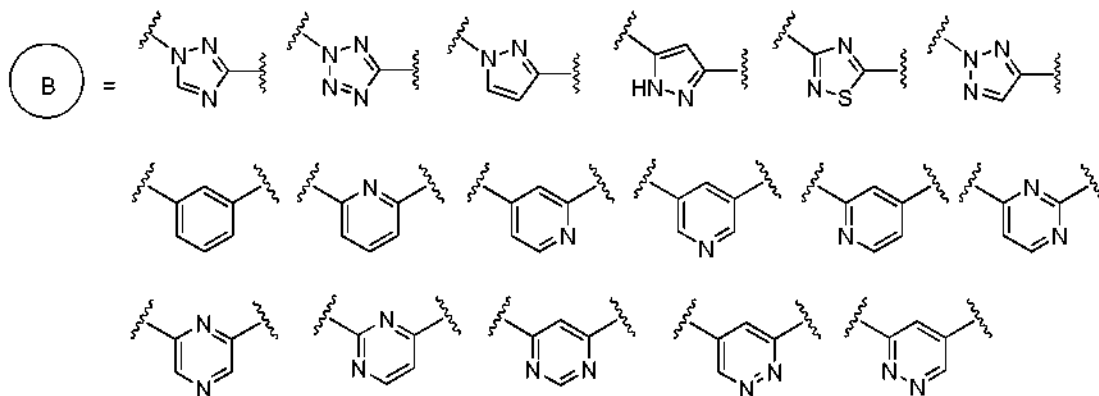


Fórmula II*



Fórmula III*

en las que **B** se define como se muestra a continuación (con respecto a los radicales restantes, se aplican las mismas consideraciones que se han indicado para las Fórmulas I-III anteriores)



El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo, que puede ser lineal, cíclico, o ramificado. El término "alqueno", se refiere a un alquilo que tiene al menos un doble enlace. Cuando está presente más de un doble enlace, se contempla que los dobles enlaces pueden estar conjugados o sin conjugar. El término "alquino", como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo que tiene al menos un triple enlace. Los alquinos contemplados pueden incluir además otro triple enlace o doble enlace, que puede estar o no estar conjugado con el primer triple enlace. El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo O-alquilo, en el que el "alquilo" se define como se ha provisto anteriormente.

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

Un "heterocicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o policíclico monovalente no aromático que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se definen en el presente documento, y al que se pueden condensar uno o más grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, o grupos heterocicloalquilo que por sí mismos pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen oxiranilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropirano, y morfolinilo.

Un "arilo" (Ar) como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o policíclico aromático que comprende por lo general entre 5 y 18 miembros de anillo de carbono, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se definen en el presente documento, y al que se pueden condensar uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, o grupos heteroarilo, que por sí mismos pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados. De ese modo, la expresión "grupo arilo" incluye un grupo bencilo (Bzl). Algunos ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo, y fenantrilo.

Un "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o policíclico aromático que comprende por lo general entre 4 y 18 miembros de anillo, incluyendo 1-5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se definen posteriormente, y al que se pueden condensar uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, o grupos arilo, que por sí mismos pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados. Algunos ejemplos incluyen tienilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo,

pirrolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, oxatiadiazolilo, tiatriazolilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, naftiridinilo, ftalimidilo, benzoimidazolilo, y benzoxazolilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos, por lo general con 4 a 10 átomos formando un anillo, y que contienen uno o más heteroátomos (por lo general O, S o N). Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos tienen por lo general al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo(3.1.0)hexanilo, 3H-indolilo, y quinolizínilo.

Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, es benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y fuopiridinilo. Los heterociclos de 4-10 miembros contemplados se pueden unir por un C o se pueden unir por un N (cuando sea apropiado). Por ejemplo, un grupo obtenido partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C).

Como se usa además en el presente documento, el término "sustituido" como se usa en el presente documento se refiere a un reemplazo o modificación de un átomo (radical) o grupo químico (por ejemplo, NH_2 , u OH) en una molécula con un grupo funcional para producir una molécula sustituida, y los grupos funcionales contemplados particularmente incluyen grupos nucleófilos (por ejemplo, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NC}$, etc.), grupos electrófilos (por ejemplo, $\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, etc.), grupos polares (por ejemplo, $-\text{OH}$), grupos no polares (por ejemplo, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, etc.), grupos iónicos (por ejemplo, $-\text{NH}_3^+$), y halógenos (por ejemplo, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$), y todas las combinaciones químicamente razonables de los mismos. Por ejemplo, cuando la molécula es un alquilo, el radical reemplazado es un radical hidrógeno, y el grupo funcional es un grupo hidroxilo, el átomo de H se sustituye con un grupo OH para formar un alquilo sustituido. En otro ejemplo, cuando la molécula es un aminoácido, el grupo modificado es el grupo amino, y el grupo funcional es un grupo alquilo, el grupo amino se alquila para formar un aminoácido N-sustituido.

Por ejemplo, Los sustituyentes adecuados incluyen halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluoro); alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{1-6} ; alquinilo C_{1-6} ; hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} ; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; carbonilo; aminocarbonilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamina; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno ($=\text{O}$); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); nitro; tiol; tioéter, O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; aril-alquilo inferior; CO_2CH_3 ; CONH_2 ; $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$; NH_2 ; SO_2NH_2 ; OCHF_2 ; CF_3 ; OCF_3 ; etc. Se ha de entender que todos los sustituyentes contemplados en el presente documento pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes indicados anteriormente. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos hidroxilo, halógenos, grupos oxo, grupos alquilo (y en especial alquilo inferior), grupos acilo, grupos sulfonilo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alquiloxilo, grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos carboxilo, grupos amino, grupos alquilamino, grupos dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos ariloxilo, grupos heteroariloxilo, grupos ariltio, grupos heteroariltio.

Además, se ha de entender que los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas, y que todas las formas enantioméricas de los compuestos contemplados se contemplan de forma específica en el presente documento. Por lo tanto, cuando los compuestos contemplados exhiban actividad óptica y/o tengan estereoisómeros, todas las actividades ópticas y/o formas isoméricas se contemplan en el presente documento. De forma análoga, cuando los dobles enlaces distinguen una forma Z de una forma E (o *cis*- de *trans*-), se contemplan ambos isómeros. Además, se ha de indicar que los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención también pueden estar marcados isotópicamente. Algunos ejemplos de isótopos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , o ^{36}Cl . Ciertos compuestos de la materia objeto de la invención marcados isotópicamente, por ejemplos aquellos a los que se incorpora ^{14}C y/o ^3H , pueden ser útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o distribución tisular de sustrato. Como alternativa, la sustitución con isótopos no radiactivos (por ejemplo, ^2H o ^{13}C) puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, e incluso

pueden ser preferentes en algunas circunstancias.

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

En aún otros aspectos contemplados, los compuestos que se presentan en el presente documento se pueden preparar en forma de profármacos, y todas las formas y tipos conocidos de profármacos se consideran adecuados para su uso en el presente documento, siempre que tal profármaco aumente la concentración del fármaco (o del metabolito del profármaco) en un órgano diana, una célula diana, y/o Hec1. Por ejemplo, cuando los compuestos contemplados tienen un grupo libre amino, amido, hidroxilo, tio, o carboxílico, se contempla que tales grupos se pueden emplear para unir covalentemente y de forma liberable y/o asociarse a un resto que convierta el fármaco en un profármaco. Por lo tanto, los profármacos incluyen en particular aquellos en los que los compuestos contemplados forman un enlace éster, amida, disulfuro, o cualquier enlace escindible con un resto adecuado. Tales restos pueden ayudar al suministro del fármaco específico en un órgano o célula, y por lo tanto incluyen en particular ligandos de receptores y sus análogos, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, anticuerpos de cadena individual, péptidos, aptámeros, u otros ligandos de alta afinidad ($K_d < 10^6$ M).

Por ejemplo, un grupo carboxilo se puede derivar para formar una amida o un éster de alquilo, que pueden incluir un grupo éter, amina-, y/o ácido carboxílico. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar usando hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se perfila en D. Fleisher *et al.* (*Advanced Drug Delivery* 40 Reviews (1996) **19**, pág. 115). También se contemplan profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como también profármacos de carbonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se contempla la derivación de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo (opcionalmente sustituido), o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido (los profármacos de este tipo se describen en R. P. Robinson *et al.*, *J. Medicinal Chemistry* (1996) **39**: pág. 10).

En otros aspectos contemplados más, se ha de entender que los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención también pueden ser activos como metabolito (de un profármaco o una forma que no es un profármaco) y que la totalidad de tales metabolitos se contempla en el presente documento. Por ejemplo, los metabolitos adecuados incluyen formas hidroxiladas, formas oxidadas, formas glucuronidadas, formas sulfatadas, etc. Además, se ha de observar que los metabolitos pueden ser más activos que la forma administrada originalmente.

Composiciones y formulaciones contempladas

Basándose en la actividad de los compuestos como moduladores de Hec1, los inventores contemplan que los compuestos y las composiciones de acuerdo con la materia objeto de la invención se pueden emplear para la profilaxis y/o el tratamiento de diversas enfermedades asociadas a la disfunción y/o la sobreexpresión de Hec1 en un mamífero, y de hecho para todas las enfermedades que respondan positivamente a la administración de los compuestos contemplados. La expresión "disfunción de Hec1" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier anomalía en Hec1, en especial si se refiere a su asociación con la función Nek2 y la señalización del punto de control de la mitosis. Tales anomalías se pueden deber a una o más de una mutación (por ejemplo, aumento o reducción de la afinidad de un compañero de unión), la sobreexpresión temporal o permanente (por ejemplo, activada por un promotor inapropiado o mutado), la unión irreversible o más fuerte de un activador, la activación inapropiada por una molécula no fisiológica, etc. Por lo tanto, las enfermedades particularmente contempladas incluyen enfermedades neoplásicas, y en especial enfermedades neoplásicas cancerígenas (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de la cabeza, cáncer del cuello, cáncer esofágico, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer ginecológico, o cáncer de tiroides). Las enfermedades neoplásicas no cancerígenas incluyen hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

Por lo tanto, los inventores también contemplan numerosas composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos que se presentan en el presente documento y se contempla generalmente que los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas que tienen una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos contemplados (o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o profármaco de los mismos), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se pueden establecer la actividad, toxicidad, y otros parámetros farmacológicos y farmacodinámicos para los compuestos que se presentan en el presente documento usando numerosos protocolos conocidos. De forma análoga, se puede establecer la citotoxicidad a través de un ensayo MTS en diversas líneas celulares, mientras que la alteración de la interacción Hec1-Nek2 se puede monitorizar a través de inmunoprecipitación conjunta y un sistema de dos híbridos de levadura. Se puede llevar a cabo un análisis del ciclo celular mediante la monitorización de diversas poblaciones de etapas (por ejemplo, sub-G1, G0/G1, S, etc.), y se puede llevar a cabo la cuantificación de la desalineación cromosómica de metafase usando métodos de inmunofluorescencia conocidos en la técnica. La actividad *in vivo* se puede establecer usando diversos modelos animales, y en especial modelos de xenoinjerto. Se proporcionan resultados a modo de ejemplo en las tablas y los datos anexos. Por lo tanto, los inventores contemplan una composición farmacéutica que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y los compuestos contemplados en el presente documento en la que los compuestos están presentes en una concentración eficaz para alterar la unión Hec1-Nek2 en un paciente cuando la composición se administra al paciente. Los inventores también han descubierto que numerosos compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención fueron biodisponibles tras administración oral y se pudieron detectar en suero durante periodos prolongados después de administración oral o administración intravenosa (i.v.) (véase posteriormente).

Los compuestos contemplados se pueden formular con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, formulados preferentemente para administración oral en forma sólida o líquida, o para inyección parenteral. De ese modo, se ha de entender que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la materia objeto de la invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales usando diversas rutas, incluyendo por vía oral, óptica, rectal, parenteral, intraperitoneal, vaginal, o tópica.

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

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

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Las composiciones contempladas también se pueden formular para liberar el ingrediente o ingredientes activos solamente o, preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones incorporadas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos contemplados también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

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

Los compuestos de acuerdo con la materia objeto de la invención también se pueden administrar en forma de liposomas, que pueden ser unilamelares, oligolamelares, o polilamelares. Las composiciones contempladas en forma de liposomas puede contener además estabilizantes, conservantes, excipientes, etc. Los lípidos preferentes para la formación de liposomas incluyen fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas.

5 Los métodos para formar liposomas se conocen la técnica (véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), pág. 33 y siguientes).

Los niveles de dosificación reales de los compuestos contemplados en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la materia objeto de la invención se pueden variar de un modo tal que se pueda obtener una cantidad de compuesto o compuestos contemplados que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particulares. De ese modo, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la gravedad de la afección que se va a tratar, y las condiciones y el historial médico previo del paciente que se va a tratar. Sin embargo, está dentro de la habilidad en la técnica que se comience con dosis del compuesto a niveles inferiores que lo requerido para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. Se contempla que los intervalos de concentraciones específicos en un paciente puedan tener efectos deseables no descubiertos para concentraciones inferiores y superiores a tales intervalos específicos. Por lo tanto, en algunas realizaciones del concepto de la invención, se pueden monitorizar las concentraciones de uno o más compuestos del concepto de la invención en una muestra obtenida de un paciente con el fin de mantener la concentración de tal compuesto o compuestos dentro del intervalo deseado. De forma análoga, se contempla que se pueda utilizar la caracterización genética de un paciente para proporcionar directrices en lo que se refiere a la eficacia y las dosificaciones adecuadas para los compuestos del concepto de la invención. En general, se pueden administrar niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg de compuesto contemplado por kilogramo de peso corporal por día por vía oral a un paciente mamífero. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis con fines de administración, por ejemplo, de dos a cuatro dosis separadas al día. Por lo tanto, las formulaciones contempladas incluyen especialmente las adecuadas para administración oral, administración parenteral, para administración en forma de crema, o en forma de gotas oculares u otra formulación tópica líquida.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los inhibidores de Hec1 exhiben un efecto sinérgico con inhibidores quimioterapéuticos seleccionados. Entre otros inhibidores quimioterapéuticos, compuestos que incluyen Taxol, vincristina, y vinblastina mostraron efectos sinérgicos. También se puede esperar que los inhibidores de Hec1 tengan efectos sinérgicos con respecto a los inhibidores de la formación o polimerización de tubulina, así como los inhibidores de pretubulina. De ese modo, los inhibidores quimioterapéuticos adecuados pueden incluir uno o más fármacos que interfieren con la formación o degradación de microtúbulos. Por lo tanto, cualquier fármaco que afecte a la división celular y/o cualquier antimetabolito se consideran útiles en combinación con los inhibidores de Hec1 contemplados en el presente documento.

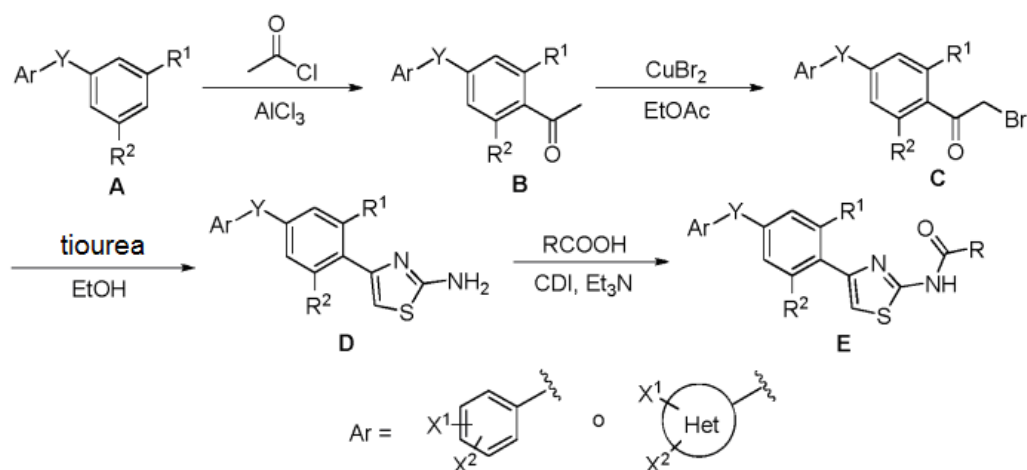
Además, se ha de observar que las composiciones farmacéuticas contempladas también pueden incluir compuestos farmacéuticamente activos adicionales, y los compuestos farmacéuticamente activos adicionales especialmente contemplados incluyen agentes antineoplásicos, que pueden actuar sobre la replicación del ADN, el ciclo celular, el metabolismo celular, la angiogénesis o inducir apoptosis. Los agentes activos adicionales adecuados incluyen agentes inmunológicamente activos (por ejemplo, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, esteroides, interferones (alfa, beta, o gamma) y fragmentos de los mismos, y las moléculas que aumentan o suprimen selectivamente la expresión de citoquinas Th1 y/o Th2). Otros agentes activos adecuados más incluyen agentes antibacterianos y antivíricos, fármacos que estimulan o modifican el metabolismo, fármacos neurológicamente activos, y/o fármacos analgésicos. Por supuesto, se ha de reconocer que los compuestos farmacéuticamente activos adicionales se pueden incluir en la misma composición farmacéutica, o se pueden administrar por separado, y el experto habitual en la materia podrá determinar con facilidad la programación y la ruta de una administración conjunta adecuada de los compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Ejemplos

Síntesis a modo de ejemplo de inhibidores de Hec1:

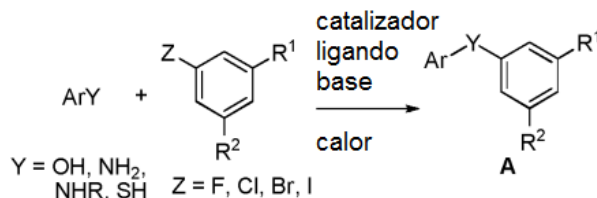
Los compuestos que se definen mediante las reivindicaciones son ejemplos de la invención. Los otros compuestos son ejemplos de referencia. Los compuestos contemplados se pueden preparar mediante numerosas rutas sintéticas, y lo que sigue a continuación se proporciona únicamente para dar directrices a modo de ejemplo. Aunque el siguiente esquema se puede usar para preparar la mayoría de los compuestos que se presentan en el presente documento, otros compuestos pueden requerir modificaciones menores del esquema general que serán muy evidentes para el experto en la materia.

Ruta I a modo de ejemplo

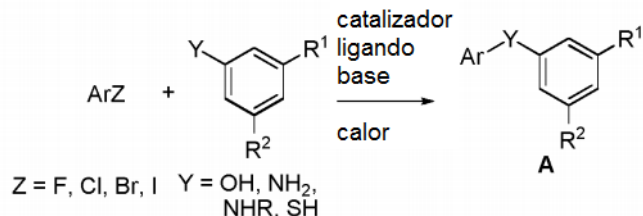


- 5 El esquema anterior ilustra un método para la síntesis de los 4-aryl-2-aminotiazoles **E**. Los compuestos aromáticos de estructura **A**, que incluyen bencenos sustituido, piridina, u otro compuesto heterocíclico (5, 6, o 7 miembros) se hacen reaccionar con cloruro de acetilo en presencia de AlCl₃ para proporcionar los arenos acetilados **B**. La bromación de los arenos acetilados da los arenos Br-acetilados **C**, que se permiten reaccionar con tiourea para generar los aminotiazoles **D** con un sustituyente arilo en la posición C-4. Los aminotiazoles reaccionan con diferentes ácidos para dar los 4-aryl-2-aminotiazoles **E** finales.

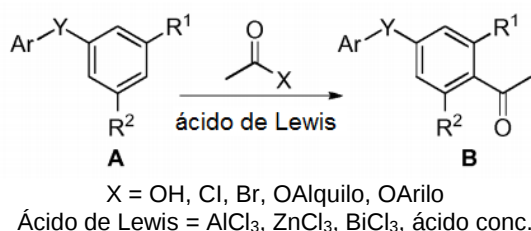
Síntesis de **A**.



- 15 El compuesto **A** se puede preparar mediante los dos reactivos anteriores con o sin catalizador y/o ligando y/o base. Los catalizadores incluyen Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂, CuI, Cu, CuBr, CuBr₂, Cu₂O, y otro metal de transición. Los ligandos incluyen PPh₃, X-Phos, y otros ligandos de fosfina. Las bases incluyen Et₃N, Me₃N, DIPEA, K₂CO₃, Na₂CO₃, DMAP, K₃PO₄, etc. El compuesto **A** también se puede preparar mediante la inversión de la sustitución de Y y Z en los sustratos como se muestra en el siguiente esquema.

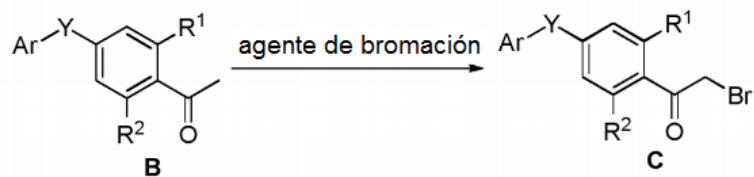


Acetilación de **A**.



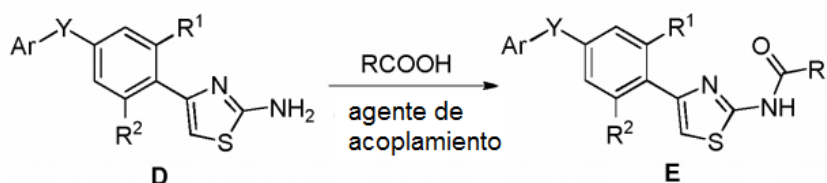
La acetilación de A se puede conseguir mediante el uso de los diferentes reactivos que se muestran en el Esquema anterior.

Bromación de B.

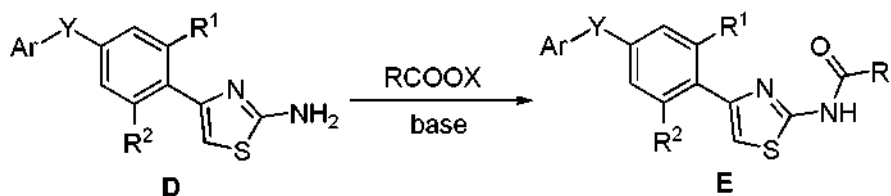


Los agentes de bromación incluyen Br_2 , HBr , NBS , TBABr_3 , CuBr_2 , etc. en diversos disolventes, incluyendo éter, THF, hidrocarburos halogenados, éster, etc.

Amidación de Aminotiazoles

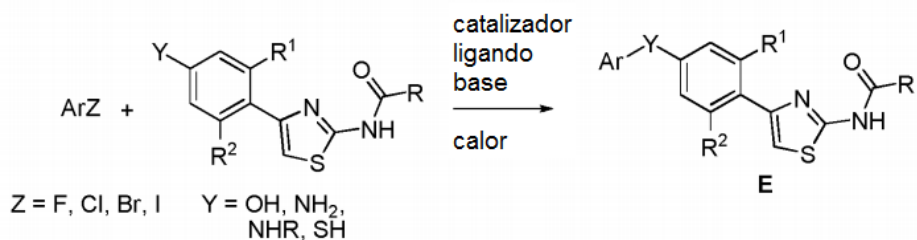


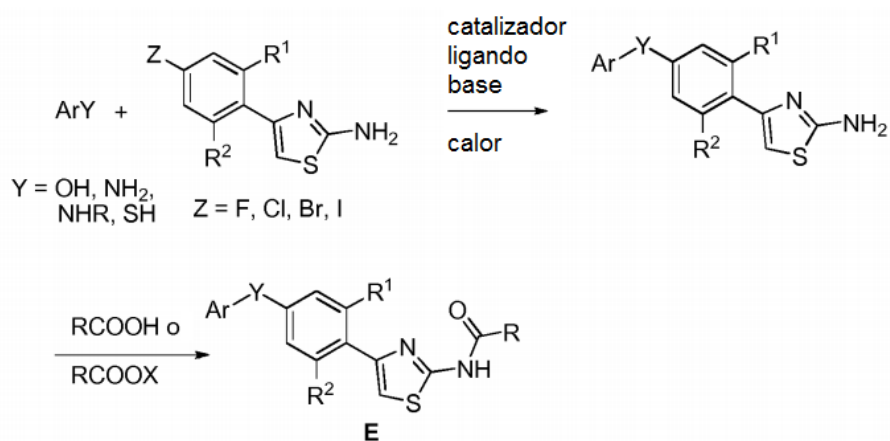
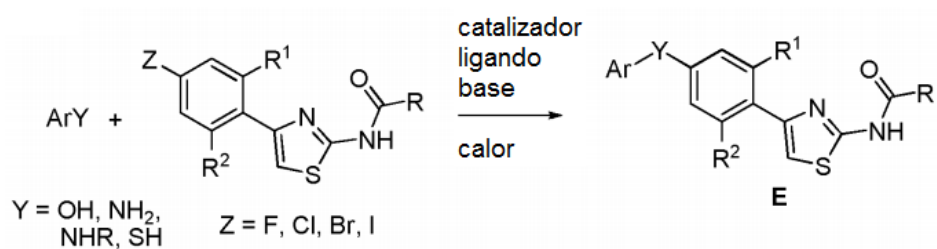
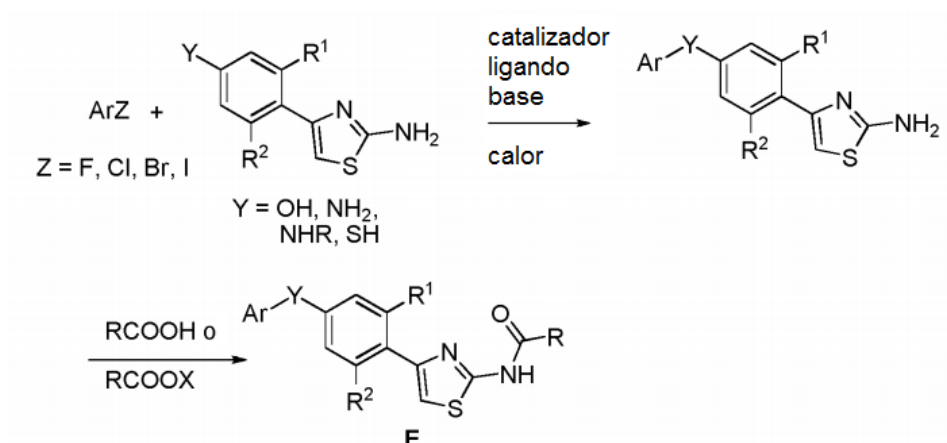
Los agentes de acoplamiento incluyen CDI, EDC, CDC, etc.



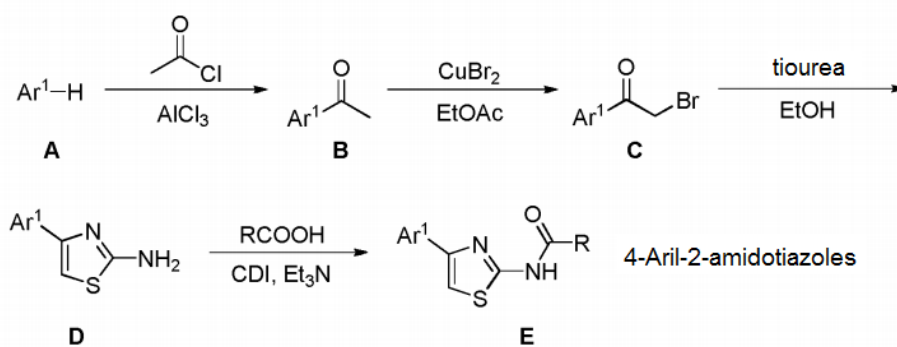
$\text{X} = \text{Cl}$ o Br ; base = Et_3N , Me_3N , DIPEA , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , DMAP , etc.

Ruta II a modo de ejemplo



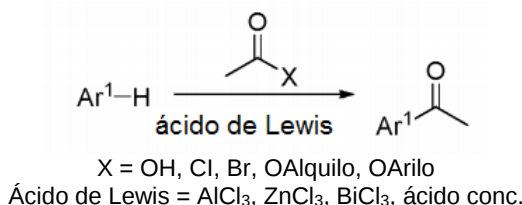


Ruta III a modo de ejemplo



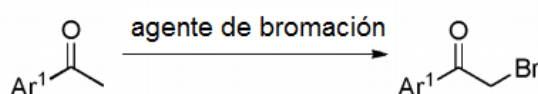
El esquema anterior ilustra un método para la síntesis de los 4-aryl-2-aminotiazoles **E**. Los compuestos aromáticos de estructura **A**, que incluyen benceno sustituido, piridina, u otro compuesto heterocíclico (5, 6, o 7 miembros) se hacen reaccionar con cloruro de acetilo en presencia de AlCl_3 para proporcionar los arenos acetilados **B**. La bromación de **B** da los arenos Br-acetilados **C**, que se permite que reaccionen con tiourea para generar los aminotiazoles **D** con un sustituyente arilo en la posición C-4. Los aminotiazoles preparados de ese modo reaccionan a continuación con diferentes ácidos para dar los 4-aryl-2-amidotiazoles **E** finales.

Acetilación de Ar^1 :



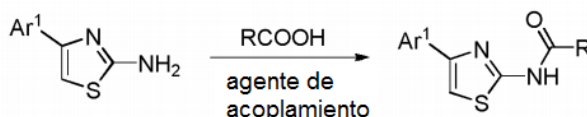
La acetilación de Ar^1 se puede conseguir mediante el uso de los diferentes reactivos que se muestran en el Esquema anterior.

Bromación del Acetil Ar^1 :

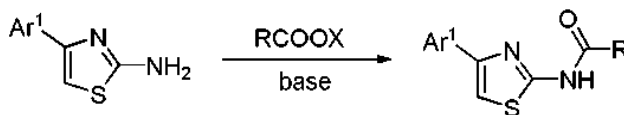


Los agentes de bromación adecuados incluyen Br_2 , HBr , NBS , TBABr_3 , CuBr_2 , etc. en diversos disolventes, incluyendo éter, THF, hidrocarburos halogenados, éster, etc.

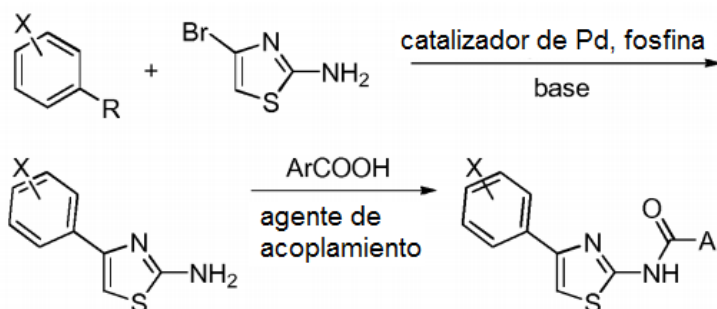
Amidación de Aminotiazoles:



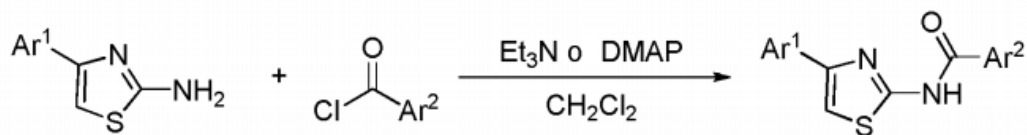
Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen CDI, EDC, CDC, etc.



X es por lo general Cl o Br; la base es por lo general Et_3N , Me_3N , DIPEA, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , DMAP, etc. Como alternativa, los 4-Aril-2-amidotiazoles se pueden preparar como sigue a continuación:



Como alternativa, el acoplamiento se puede llevar a cabo como sigue a continuación:

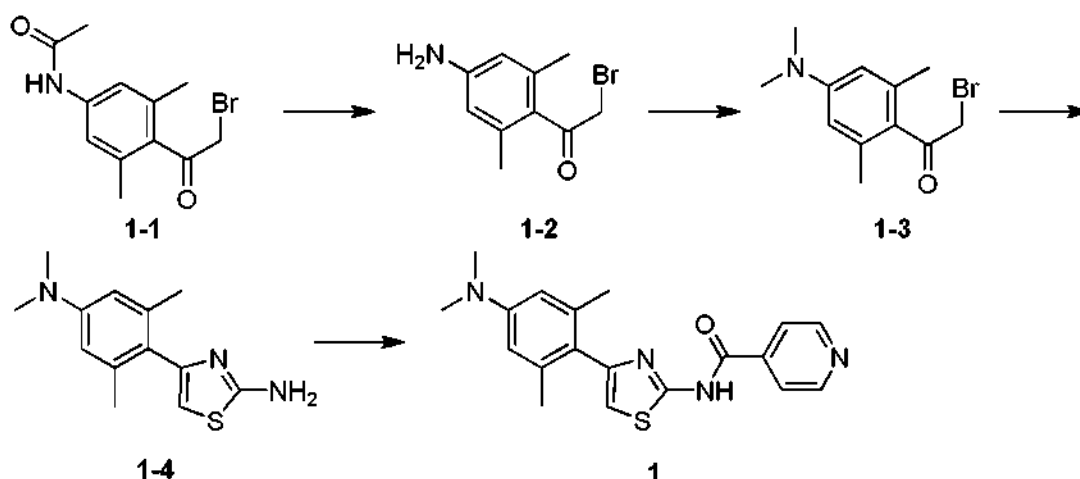


A una solución de 4-ariltiazol-2-amina (1,0 eq) en CH₂Cl₂ se añadió trietilamina (3,0 eq) o DMAP (3,0 eq) seguido de ariloxycoruro (1,5 eq) o clorhidrato de ariloxycoruro (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió a agua caliente. El precipitado resultante se filtró, y se secó al vacío para dar los correspondientes 4-aril-2-amidotiazoles.

En un procedimiento alternativo para la síntesis de 4-Aril-2-amidotiazoles, a una suspensión de ácido arilcarboxílico (1,5 eq) en diclorometano se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 3,0 eq). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2,0 h, la solución se añadió a 4-ariltiazol-2-amina (q.O eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró y el residuo se redisolvió en diclorometano. La solución se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para dar los correspondientes 4-aril-2-amidotiazoles. Para ejemplos específicos de síntesis, véase a continuación.

Síntesis de compuestos a modo de ejemplo y compuestos intermedios relacionados

N-{4-(4-(Dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (1)



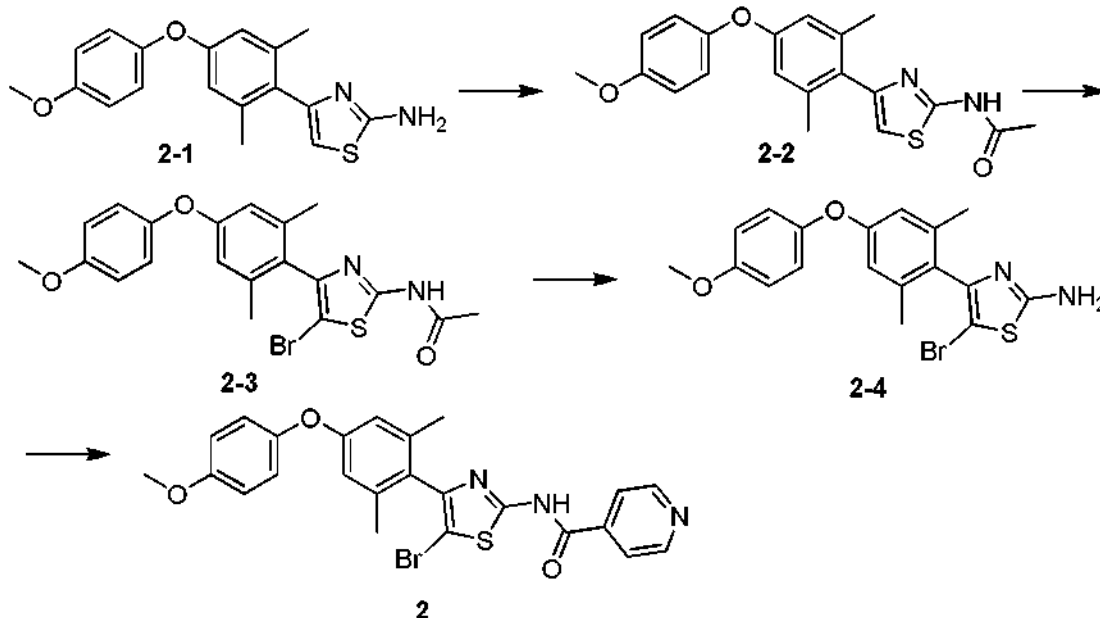
1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (1-2). Una solución de *N*-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetilfenil)acetamida (**1-1**, 6,92 g, 24,4 mmol) en 20,0 ml de etanol y 10,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se calentó a reflujo durante 1,5 h. La solución se concentró y se añadieron acetato de etilo (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (**1-2**, 5,04 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-Bromo-1-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)etanona (1-3). Una mezcla de 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (**1-2**, 2,80 g, 11,6 mmol), yoduro de metilo (8,21 g, 57,8 mmol) y carbonato de potasio (4,80 g, 34,7 mmol) en 11,6 ml de acetona se agitó a 40 °C durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de EtOAc en hexanos) para dar 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)etanona (**1-3**, 0,60 g) en forma de un aceite de color pardo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,35 (s, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 2,96 (s, 6 H), 2,29 (s, 6 H).

4-(4-(Dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (1-4). Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)etanona (**1-3**, 0,900 g, 3,33 mmol) y tiourea (0,250 g, 3,33 mmol) en EtOH al 95 % (4,8 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua (30 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 4-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**1-4**, 0,50 g) en forma de sólidos de color pardo con un 61 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,45 (s, 2 H), 6,25 (s, 1 H), 4,90 (s a, 2 H), 2,93 (s, 6 H), 2,15 (s, 6 H).

***N*-{4-(4-(Dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (1).** A una solución de 4-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**1-4**, 0,50 g, 2,0 mmol) en CH₂Cl₂ (5,1 ml) se añadió trietilamina (0,61 g, 6,1 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,54 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua caliente. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar *N*-{4-(4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**1**, 0,55 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 77 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,12 (s, 2 H), 2,89 (s, 6 H), 1,91 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 352,6 (*M* + H)⁺.

10 ***N*-{5-Bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (2)**



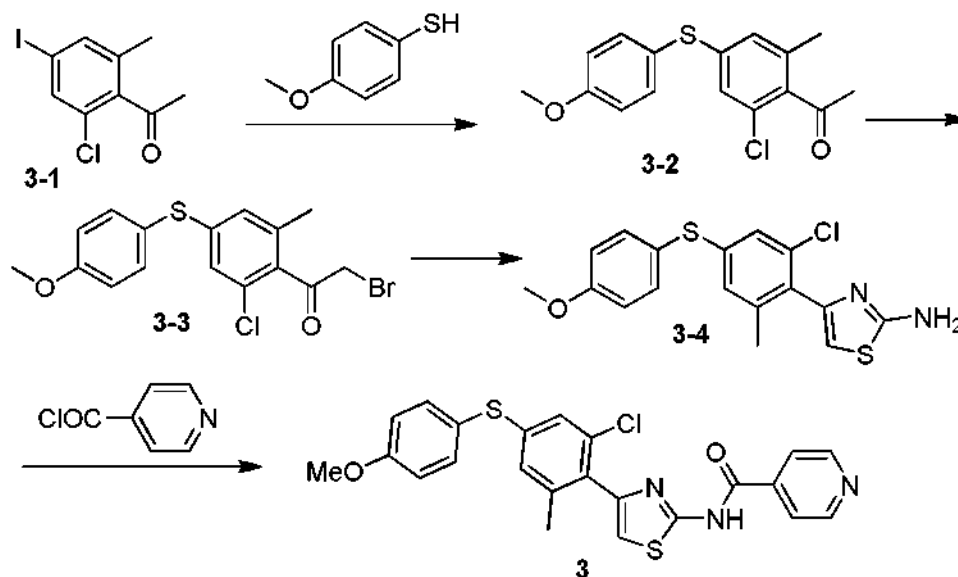
***N*-{4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}acetamida(2-2).** A una solución de 4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**2-1**, 500 mg, 1,5 mmol) en anhídrido acético (2,0 ml) se añadió acetato de sodio (125,7 mg, 1,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Se añadió agua a la solución y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar *N*-{4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}acetamida (**2-2**, 465 mg) en forma de un aceite de color amarillo con un 82 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,09 (s, 1 H), 6,96-7,03 (m, 5 H), 6,64 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 368,9 (*M* + H)⁺.

***N*-{5-Bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}acetamida (2-3).** A una solución de *N*-{4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}acetamida (**2-2**, 465 mg, 1,3 mmol) en ácido acético (10,2 ml) se añadió bromo (0,060 ml, 1,3 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,0 h. Se añadió agua a la solución y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar *N*-{5-bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}acetamida (**2-3**, 547 mg) en forma de sólidos de color blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5-Bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (2-4). Una solución en metanol (10,0 ml) que contenía *N*-{5-bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}acetamida (**2-3**, 465 mg, 1,3 mmol) y ácido clorhídrico 6 N (6,0 ml) se calentó a reflujo durante 4,0 h. Se añadió a la solución NaOH acuoso al 10 % y los sólidos resultantes se recogieron para dar 5-bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**2-4**, 325 mg) en forma de sólidos de color blanco con un 55 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,97-7,04 (m, 4 H), 6,65 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 405,3, 407,2 (*M* + H)⁺.

***N*-{5-Bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (2).** A una solución de 5-bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**2-4**, 325 mg, 0,70 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió trietilamina (0,50 ml, 1,7 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (302,5 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua caliente. El precipitado resultante se filtró, y se secó al vacío para dar *N*-{5-bromo-4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**2**, 345 mg) en forma de sólidos de color blanco con un 99 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,3 (s, 1 H), 8,82 (m, 2 H), 7,98 (m, 2 H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,70 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 1,99 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 509,6, 511,1 (*M* + H)⁺.

N-{4-(2-Cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**3**)



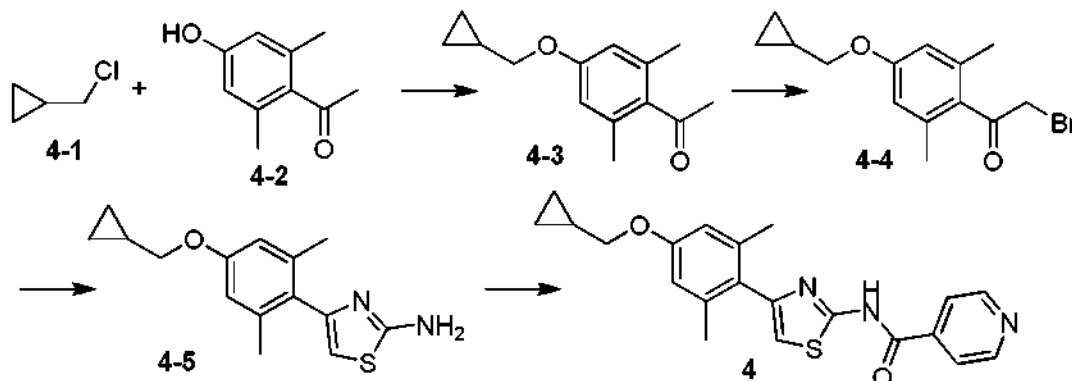
5 **1-(2-Cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)etanona (3-2).** Una mezcla de 1-(2-cloro-4-yodo-6-metilfenil)etanona (**3-1**, 0,720 g, 2,44 mmol), 4-metoxibencenotiol (0,45 ml, 3,7 mmol), óxido de cobre(I) (17,0 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de potasio (0,34 g, 6,1 mmol) en DMF (2,2 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 1-(2-cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)etanona (**3-2**, 0,10 g, 0,33 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 13 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H).

15 **2-Bromo-1-(2-cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)etanona (3-3).** A una solución de 1-(2-cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)etanona (**3-2**, 0,10 g, 0,33 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) se añadió TBABr₃ (0,16 g, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2-cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)etanona (**3-3**, 0,127 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 **4-(2-Cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)tiazol-2-ilamina (3-4).** Una mezcla de 2-bromo-1-(2-cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)etanona (**3-3**, 0,127 g) y tiourea (30 mg, 0,33 mmol) en EtOH al 95 % (3,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(2-cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)tiazol-2-ilamina (**3-4**, 70 mg, 0,19 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 58 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (m, 2 H), 6,97 (d, *J* = 1,45 Hz, 1 H), 6,93 (m, 3 H), 6,34 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H); ESI-MS *m/z* 363,1 (M + H)⁺.

30 ***N*-{4-(2-Cloro-4-(4-metoxifenilsulfanil)-6-metilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (3).** El Compuesto **3** se sintetizó a partir de la reacción de **3-4** (70 mg, 0,19 mmol) con DMAP (46 mg, 0,38 mmol) e clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (44 mg, 0,25 mmol). La reacción proporcionó el compuesto **3** (42 mg, 89,9 μmol) con un 47 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 466,1 (M - H)⁻.

N-{4-(4-(Ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**4**)



5 **1-(4-(Ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4-3)**. Una mezcla agitada vigorosamente de 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 1,00 g, 10,9 mmol), clorometilciclopropano (**4-1**, 1,22 g, 7,4 mmol) y carbonato de potasio en polvo (1,54 g, 11,1 mmol) en DMF (10,0 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio saturado acuoso y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-3**, 1,61 g) en forma de sólidos de color blanquecino con un 99 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,55 (s, 2 H), 3,77 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,27 (s, 6 H), 1,19 (s, 1 H), 0,64 (m, 2 H), 0,33 (m, 2 H).

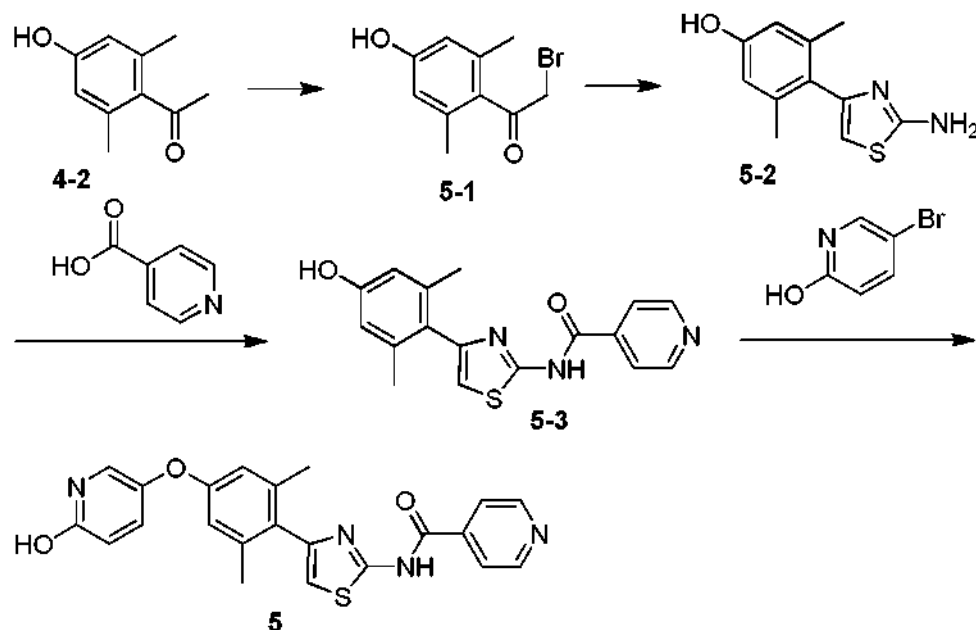
15 **2-Bromo-1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4-4)**. A una solución de 1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-3**, 1,60 g, 7,3 mmol) en acetonitrilo (20,0 ml) se añadió TBABr₃ (3,66 g, 7,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-4**, 2,08 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 1,19 (s, 1 H), 0,64 (m, 2 H), 0,33 (m, 2 H).

25 **4-(4-(Ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4-5)**. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-4**, 2,06 g, 7,0 mmol) y tiourea (0,61 g, 8,0 mmol) en EtOH al 95 % (30,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua (50,0 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua caliente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**4-5**, 1,18 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 61 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 3,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,10 (s, 6 H), 1,19 (s, 1 H), 0,55 (m, 2 H), 0,30 (m, 2 H).

30 ***N*-{4-(4-(Ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (4)**. A una solución de 4-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**4-5**, 0,410 g, 1,51 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,470 g, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró, y se recristalizó en tolueno para dar *N*-{4-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**4**, 0,41 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 72 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,0 (s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 3,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,06 (s, 6 H), 1,21 (s, 1 H), 0,57 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 0,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 H). ESI-MS: *m/z* 380,3 (*M* + H)⁺.

40

N-{4-(4-(6-Hidroxipiridin-3-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (5)



5 **2-Bromo-1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5-1).** A una solución de 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 1,60 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (30,0 ml) se añadió TBABr₃ (4,82 g, 10,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**5-1**, 2,34 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

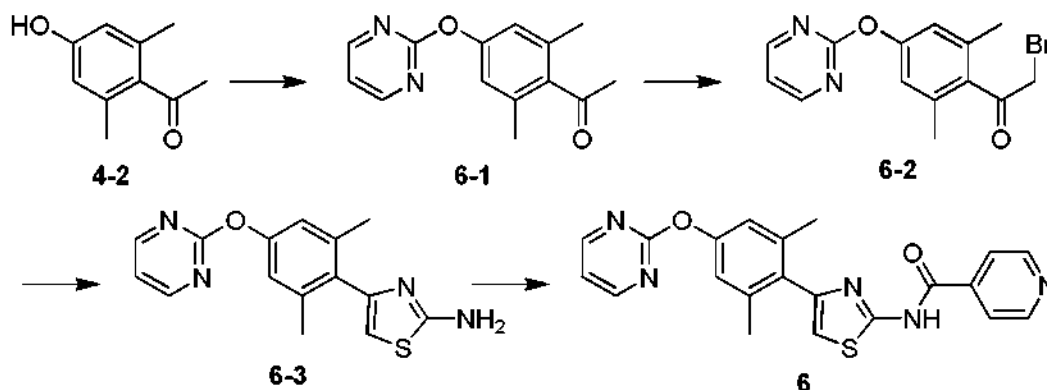
15 **4-(2-Aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenol (5-2).** Una mezcla de 2-bromo-1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**5-1**, 2,43 g, 10,0 mmol) y tiourea (1,37 g, 18,0 mmol) en EtOH al 95 % (30 ml) se calentó a reflujo durante 120 min. La solución se concentró y se añadió agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con una solución de EtOAc al 50 % en hexanos. Los sólidos se secaron al vacío para dar 4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenol (**5-2**, 1,74 g) en forma de sólidos de color amarillo pálido con un 79 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (s, 2 H), 6,17(s, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 1,71 (s, 6 H).

20 ***N*-(4-(4-Hidroxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (5-3).** A una suspensión de clorhidrato de ácido isonicotínico (1,48 g, 10,0 mmol, 1,2 eq) en DMF se añadieron EDC (3,90 g, 2,0 eq), HOBt (2,7 g, 2,0 eq) y NEt₃ (3,03 g, 3,0 eq). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1,0 h, se añadió a la solución 4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenol (**5-2**, 2,2 g, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró y el residuo se redisolvió en EtOAc. La solución se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color pardo. El sólido de color pardo se lavó con EtOAc al 50 % en hexanos para dar **5-3** (2,08 g) en forma de sólidos de color blanco con un 64 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (s, 1 H), 8,80 (d, 2 H), 7,98 (d, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 6,51 (s, 2 H), 2,01 (s, 6 H).

30 ***N*-{4-(4-(6-Hidroxi-piridin-3-iloxi)-2,6-dimetil-fenil)-tiazol-2-il}isonicotinamida (5).** A una solución de *N*-(4-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-tiazol-2-il)isonicotinamida (**5-3**, 325 mg, 1,0 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) y Cu (19,5 mg, 0,30 mmol, 0,30 eq). La mezcla se agitó a 80-90 °C durante 60 min. Se añadió 5-bromo-2-hidroxipiridina (261 mg, 1,5 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante un periodo adicional de 24 h. La solución se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo = 3/1-1/3) para dar **5** (0,75 g) con un 18 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 8,29 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 4,76 Hz, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 5,42 (s, 1 H), 2,04 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 417,2 (M - H)⁻.

40

N-{4-(2,6-Dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (6)



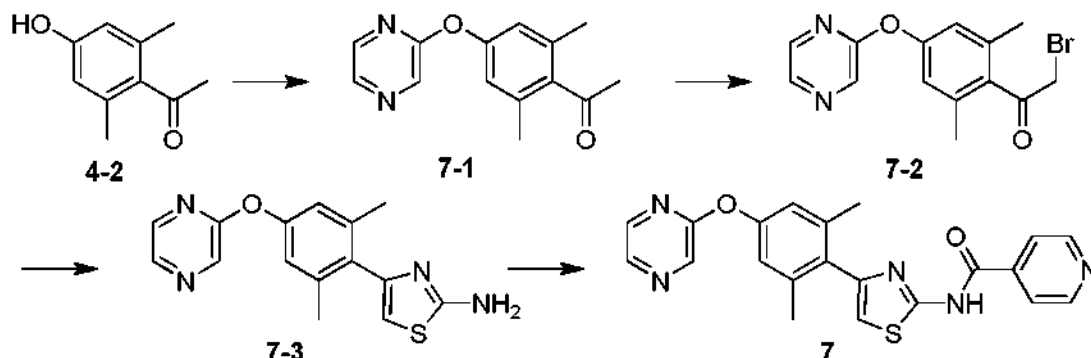
5 **1-(2,6-Dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)etanona (6-1).** Una mezcla de 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 2,15 g, 13,1 mmol), 2-cloropirimidina (1,00 g, 8,73 mmol), cobre (55,0 mg, 0,87 mmol) y carbonato de potasio (3,62 g, 26,2 mmol) en 17,5 ml de DMF se agitó a 100 °C durante 3,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos como eluyente) para dar 1-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)etanona (**6-1**, 1,16 g) en forma de sólidos de color blanco con un 55 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,05 (t, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,27 (s, 6 H).

15 **2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)etanona (6-2).** A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)etanona (**6-1**, 1,16 g, 4,79 mmol) en acetonitrilo (9,6 ml) se añadió TBABr₃ (2,31 g, 4,79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)etanona (**6-2**, 1,8 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **4-(2,6-Dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-amina (6-3).** Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)etanona (**6-2**, 1,54 g, 4,79 mmol) y tiourea (0,370 g, 4,86 mmol) en EtOH al 95 % (6,9 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió agua y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-amina (**6-3**, 0,23 g) en forma de sólidos de color pardo con un 9,1 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,99 (s a, 2 H), 6,89 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 2,11 (s, 6 H).

30 ***N*-{4-(2,6-Dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (6).** A una solución de 4-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-amina (**6-3**, 0,23 g, 0,77 mmol) en THF (3,9 ml) se añadió trietilamina (0,23 g, 2,30 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,27 g, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se recristalizó en MeOH para dar *N*-{4-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**6**, 0,12 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 38 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 8,58 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,04 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 1,97 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 403,8 (M + H)⁺.

N-{4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (7)



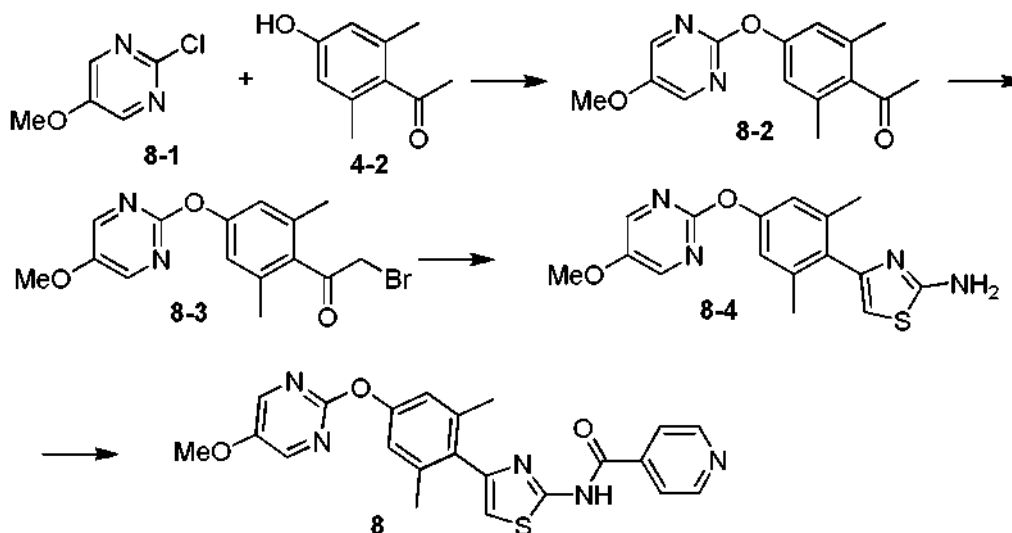
5 **1-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)etanona (7-1).** Una mezcla de 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 4,66 g, 28,4 mmol), 2-cloropirazina (2,50 g, 21,8 mmol), cobre (277 mg, 4,36 mmol) y carbonato de potasio (9,05 g, 65,5 mmol) en 43,7 ml de DMF se agitó a 100 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos como eluyente) para dar 1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)etanona (**7-1**, 4,65 g) en forma de aceites de color pardo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s a, 1 H), 8,29 (s a, 1 H), 8,14 (s a, 1 H), 6,83 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,27 (s, 6 H).

15 **2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)etanona (7-2).** A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)etanona (**7-1**, 4,65 g, 19,2 mmol) en acetonitrilo (38,4 ml) se añadió TBABr₃ (9,26 g, 19,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)etanona (**7-2**, 7,6 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-amina (7-3).** Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)etanona (**7-2**, 6,16 g, 19,2 mmol) y tiourea (1,46 g, 19,2 mmol) en EtOH al 95 % (27,4 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-amina (**7-3**, 3,07 g) en forma de sólidos de color pardo con un 54 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 6,86 (s, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 2,18 (s, 6 H).

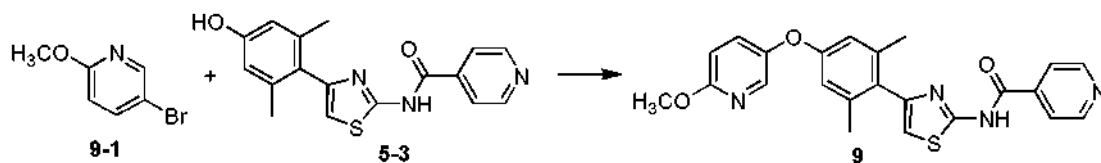
30 ***N*-{4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (7).** A una solución de 4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-amina (**7-3**, 0,500 g, 1,68 mmol) en THF (8,4 ml) se añadió trietilamina (0,510 g, 5,03 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,750 g, 4,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se recrystalizó en tolueno para dar *N*-{4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (0,17 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 25 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 8,42 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 7,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 1,98 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 403,8 (M + H)⁺.

N-{4-(4-(5-Metoxipirimidin-2-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (8)



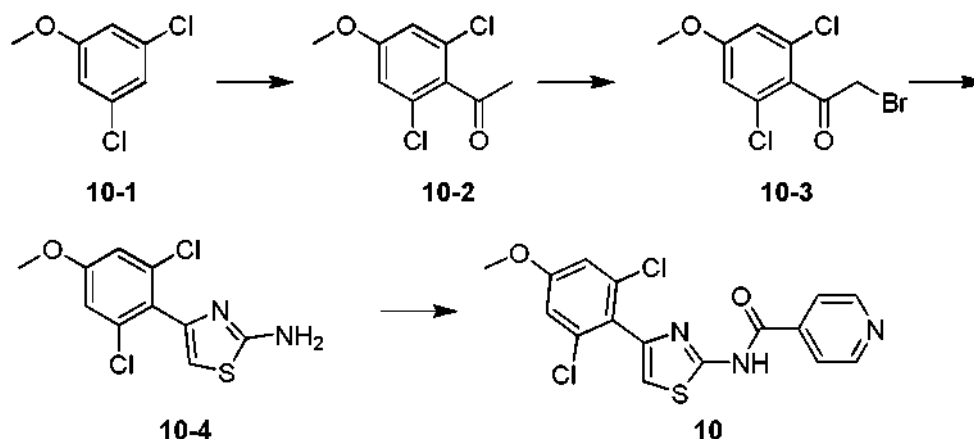
- 5 **1-{4-((5-Metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (8-2).** Se suspendieron 2-cloro-5-metoxipirimidina (**8-1**, 5,13 g, 35,6 mmol) y 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 6,10 g, 37,2 mmol) en DMF (80,0 ml) y se añadieron cobre en polvo (0,78 g, 7,8 mmol) y carbonato de potasio (15,31 g, 0,11 mol). La reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (90 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH al 15 % y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexanos como eluyente) para dar 1-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**8-2**, 2,33 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 24 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (s, 2 H), 6,86 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,18 (s, 6 H).
- 10 **2-Bromo-1-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (8-3).** A una solución de 1-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**8-2**, 0,34 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml) se añadió TBABr₃ (0,65 g, 1,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**8-3**, 0,51 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 **4-{4-((5-Metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina(8-4).** Una mezcla de 2-bromo-1-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**8-3**, 0,51 g, 1,5 mmol) y tiourea (0,13 g, 1,6 mmol) en EtOH al 95 % (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió agua (10 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua caliente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**8-4**, 0,41 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 86 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 2 H), 8,41 (s, 2 H), 6,99 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,17 (s, 6 H).
- 20 ***N*-(4-{4-((5-Metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (8).** A una solución de 4-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**8-4**, 0,41 g, 1,23 mmol) en CH₂Cl₂ (6,0 ml) se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,35 g, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró, y se recristalizó en tolueno para dar *N*-(4-{4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**8**, 0,37 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 72 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,0 (s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 8,42 (s, 2 H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 3,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,06 (s, 6 H), 1,21 (s, 1 H), 0,57 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 0,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 H). ESI-MS: *m/z* 433,8 (M + H)⁺.
- 30
- 35

N-{4-(4-(6-Metoxipiridin-3-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (9)



5 *N*-{4-(4-(6-Metoxi-piridin-3-iloxi)-2,6-dimetil-fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (9). A una solución de *N*-(4-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (5-3, 1,92 g, 5,91 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron carbonato de cesio (2,41 g, 7,39 mmol) y Cu (116 mg, 1,78 mmol, 0,30 eq). La mezcla se agitó a 80-90 °C durante 60 min. Se añadió 5-bromo-2-metoxi-piridina (9-1, 1,67 g, 8,87 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante un periodo adicional de 24 h. La solución se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo = 3/1-1/3) para dar 5 (0,97 g) con un 38 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,89 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,23 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,37 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 433,2 (M + H)⁺.

N-(4-(2,6-Dicloro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (10)



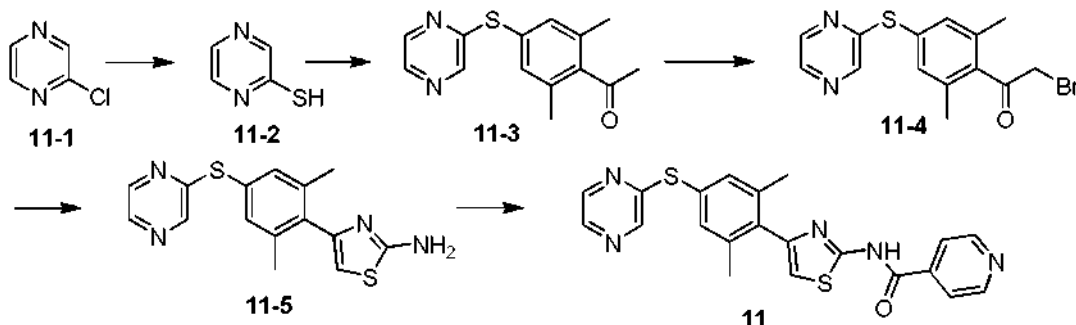
20 **1-(2,6-Dicloro-4-metoxifenil)etanona (10-2)**. Una mezcla de cloruro de aluminio (4,50 g, 33,9 mmol) y cloruro de acetilo (2,40 ml, 33,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20,0 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió lentamente 1,3-dicloro-5-metoxibenceno (10-1, 2,00 g, 11,3 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 2,0 h. La solución se basificó con NaHCO₃ saturado acuoso. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)etanona (10-2, 1,0 g, 4,6 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 40 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 2 H), 6,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

30 **2-Bromo-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)etanona (10-3)**. A una solución de 1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)etanona (10-2, 1,0 g, 4,6 mmol) en acetonitrilo (30,0 ml) se añadió TBABr₃ (2,2 g, 4,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)etanona (10-3, 1,3 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 **4-(2,6-Dicloro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (10-4)**. Una solución de 2-bromo-1-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)etanona (10-3, 1,3 g) y tiourea (0,42 g, 5,5 mmol) en EtOH al 95 % (15,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (10-4, 0,60 g, 2,2 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 47 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H); ESI-MS *m/z* 275,1 (M + H)⁺.

***N*-(4-(2,6-Dicloro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (10).** A una solución de 4-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)thiazol-2-ilamina (**10-5**, 0,10 g, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió DMAP (88 mg, 0,72 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (83 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió y se recrystalizó en tolueno para dar *N*-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (50 mg, 0,13 mmol) en forma de sólidos de color blanco con un 37 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 381,4 (M + H)⁺.

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (11)**



Pirazina-2-tiol (11-2). Una mezcla de 2-cloropirazina (**11-1**, 2,00 g, 17,5 mmol) y tiourea (1,30 g, 17,5 mmol) en 95 % EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró, se añadió NaOH acuoso al 10 % (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar pirazina-2-tiol (**11-2**, 1,96 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 100 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 2,6 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H); ESI-MS: *m/z* 113,2 (M + H)⁺.

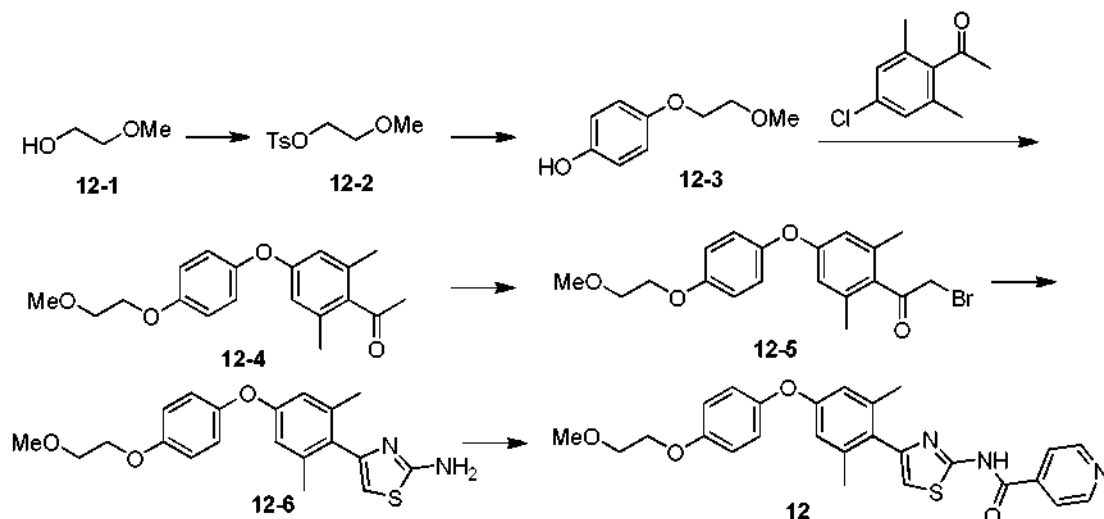
1-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)etanona (11-3). Una mezcla de 1-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)etanona (4-2, 3,20 g, 11,7 mmol), pirazina-2-tiol (**11-1**, 1,96 g, 17,5 mmol), óxido de cobre(I) (83,5 mg, 0,6 mmol) e hidróxido de potasio (1,64 g, 29,2 mmol) en DMF (9,6 ml) y H₂O (2,4 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con éter (2 x 50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)etanona (**11-3**, 755,2 mg) en forma de un aceite de color amarillo con un 25 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,28 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 259,3 (M + H)⁺.

2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)etanona (11-4). A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)etanona (**11-3**, 4,50 g, 17,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió TBABr₃ (8,3 g, 17,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)etanona (**11-4**, 4,0 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)thiazol-2-amina (11-5). Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)etanona (**11-4**, 4,00 g, 11,9 mmol) y tiourea (902,9 mg, 11,9 mmol) en EtOH al 95 % (15 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró y se añadieron agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (10,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)thiazol-2-amina (**11-5**, 1,56 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 42 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,47 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 2,24 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 315,2 (M + H)⁺.

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (11, compuesto cubierto por las reivindicaciones).** A una solución de 4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)thiazol-2-amina (**11-5**, 500 mg, 1,6 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se añadió trietilamina (0,7 ml, 4,0 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (707,7 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua caliente. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar *N*-(4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (**11**, 392,5 mg) en forma de sólidos de color blanco con un 59 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,1 (s, 1 H), 8,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 7,41 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 2,13 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 420,2 (M + H)⁺.

N-(4-{4-(4-(2-Metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**12**)



5 **4-Metilbencenosulfonato de 2-metoxietilo (12-2).** A una solución de 2-metoxietanol (**12-1**, 5,00 g, 65,7 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se añadió trietilamina (18,3 ml, 131,4 mmol) seguido de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (16,3 mg, 85,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la solución Na_2CO_3 acuoso saturado (50,0 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 4-metilbencenosulfonato de 2-metoxietilo (**12-2**, 10,46 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 69 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 4,15-4,16 (m, 2 H), 3,57-3,59 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 230,8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15 **4-(2-Metoxietoxi)fenol (12-3).** A una solución de hidruro de sodio al 60 % (436 mg, 18,2 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió hidroquinona (1,0 g, 18,2 mmol) en DMF (10,0 ml) gota a gota. Se añadió a la solución 4-metilbencenosulfonato de 2-metoxietilo (**12-2**, 2,10 g, 21,8 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O en hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 4-(2-metoxietoxi)fenol (**12-3**, 1,0 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

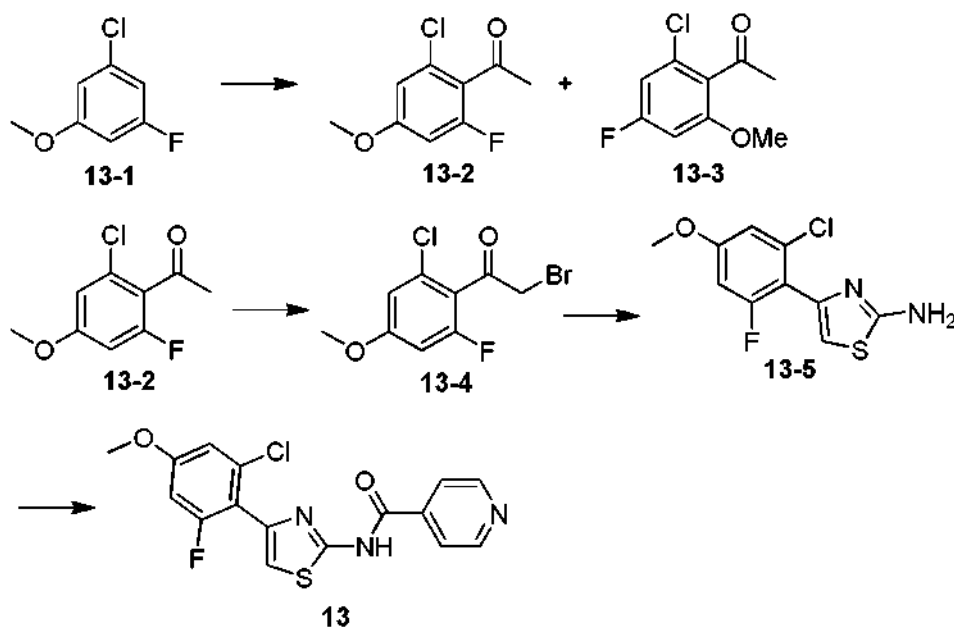
25 **1-{4-(4-(2-Metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (12-4).** A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (**12-3**, 914 mg, 5,00 mmol), K_3PO_4 (2,10 g, 10,0 mmol) y 4-(2-metoxietoxi)fenol (**12-3**, 1,0 g, 6,0 mmol) en tolueno (2,0 ml) se añadió 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (63,8 mg, 0,15 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (47,3 mg, 0,10 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**12-4**, 797,5 mg) en forma de un aceite de color amarillo con un 51 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,96-6,97 (m, 4 H), 6,57 (s, 2 H), 4,11-4,13 (m, 2 H), 3,75-3,77 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,20 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 315,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

35 **2-Bromo-1-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (12-5).** A una solución de 1-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**12-4**, 797,5 mg, 2,5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió TBABr_3 (1,22 g, 2,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**12-5**, 835,6 mg), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 **4-{4-(4-(2-Metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina(12-6).** Una mezcla de 2-bromo-1-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**12-5**, 835,6 mg, 2,1 mmol) y tiourea (161,7 mg, 2,1 mmol) en EtOH al 95 % (5,0 ml) se calentó a reflujo durante 2,0 h. La solución se concentró y se añadió agua (10 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (10,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para dar 4-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**12-6**, 322,2 mg), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

***N*-(4-{4-(4-(2-Metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (12).** A una solución de 4-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**12-6**, 322,3 mg, 0,90 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se añadió trietilamina (0,40 ml, 2,6 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (387,2 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua caliente. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar *N*-(4-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**12**, 230 mg) en forma de sólidos de color blanco con un 56 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,0 (s a, 1 H), 8,78 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 7,98 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,96-7,00 (m, 4 H), 6,67 (s, 2 H), 4,01-4,07 (m, 2 H), 3,63-3,64 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 476,4 (M + H)⁺.

***N*-(4-(2-Cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (13)**



1-(2-Cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)etanona (13-2) y 1-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)etanona (13-3). Una mezcla de cloruro de aluminio (2,50 g, 18,7 mmol) y cloruro de acetilo (1,30 ml, 18,7 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió lentamente 1-cloro-3-fluoro-5-metoxibenceno (**13-1**, 1,00 g, 6,23 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 2,0 h. La solución se basificó con NaHCO₃ saturado acuoso, y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar una mezcla de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)etanona (**13-2**) y 1-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)etanona (**13-3**) en forma de un aceite de color amarillo en un peso total de 1,2 g (5,9 mmol) (95 % de rendimiento).

2-Bromo-1-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)etanona (13-4). A una solución de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)etanona (**13-2**, 0,60 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (15,0 ml) se añadió TBABr₃ (1,4 g, 3,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)etanona (**13-4**, 0,80 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

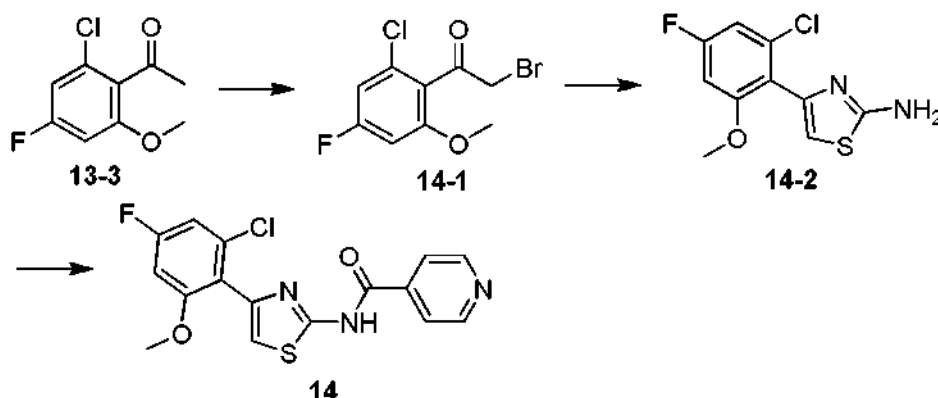
4-(2-Cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (13-5). Una solución de 2-bromo-1-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)etanona (**13-4**, 0,80 g) y tiourea (0,27 g, 3,6 mmol) en EtOH al 95 % (8,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (**13-5**, 0,30 g, 1,2 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 39 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,84 (s, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H).

***N*-(4-(2-Cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (13).** A una solución de 4-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (0,10 g, 0,39 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió DMAP (95 mg, 0,78 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (90 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió y se recrystalizó en tolueno para dar *N*-(4-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (**13**, 60 mg,

0,17 mmol) en forma de sólidos de color blanco con un 42 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 2 H), 7,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 364,2 ($M + H$) $^+$.

N-(4-(2-Cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (14)

5

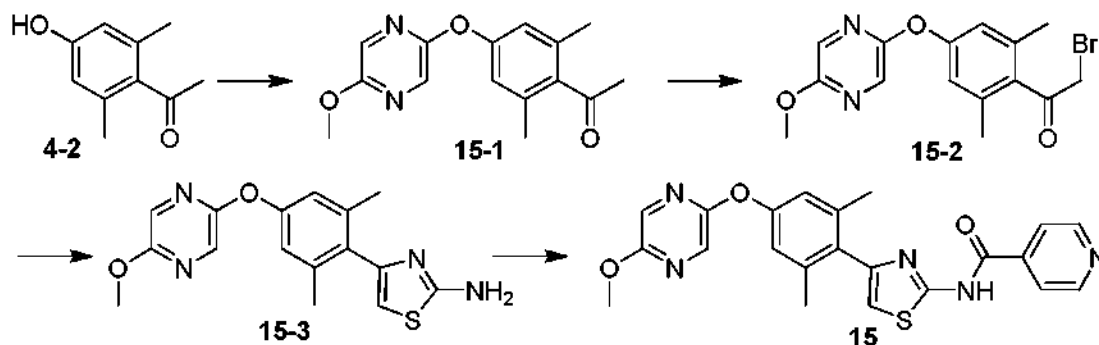


2-Bromo-1-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)etanona (14-1). A una solución de 1-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)etanona (**13-3**, 0,60 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (15,0 ml) se añadió TBABr_3 (1,4 g, 3,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO_4 (s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)etanona (**14-1**, 0,84 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(2-Cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (14-2). Una solución de 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)etanona (**14-1**, 0,84 g) y tiourea (0,27 g, 3,6 mmol) en EtOH al 95 % (8,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (**14-2**, 0,22 g, 0,85 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 28 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (m, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

***N*-(4-(2-Cloro-4-fluoro-6-metoxi-fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (14).** A una solución de 4-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)tiazol-2-ilamina (**14-2**, 0,10 g, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió DMAP (95 mg, 0,78 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (90 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió y se recrystalizó en tolueno para dar *N*-(4-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)-tiazol-2-il)isonicotinamida (**14**, 55 mg, 0,15 mmol) en forma de sólidos de color blanco con un 39 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 2 H), 7,91 (d, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,50 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 364,2 ($M + H$) $^+$.

N-{4-(4-(5-Metoxipirazin-2-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (15)



1-{4-((5-Metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (15-1). Una mezcla de 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 3,50 g, 21,3 mmol), 2-bromo-5-metoxipirazina (6,04 g, 32,0 mmol), cobre (271 mg, 4,26 mmol) y carbonato de potasio (8,84 g, 64,0 mmol) en 35,5 ml de DMF se agitó a 100 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se

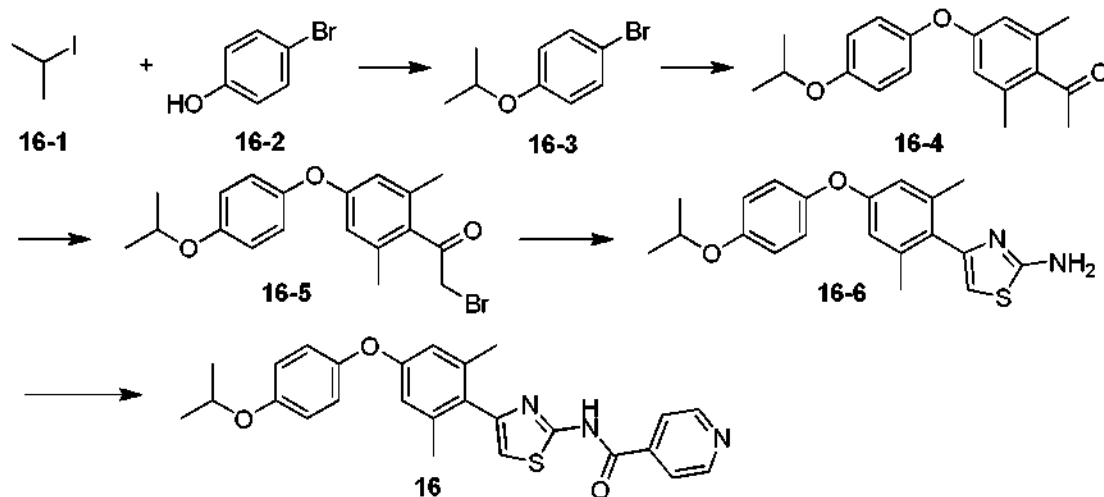
añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en hexanos como eluyente) para dar 1-{4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**15-1**, 2,90 g) en forma de aceites de color amarillo: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,24 (s, 6 H).

2-Bromo-1-{4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (15-2). A una solución de 1-{4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**15-1**, 2,10 g, 7,71 mmol) en acetonitrilo (15,4 ml) se añadió TBABr_3 (3,72 g, 7,71 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-{4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**15-2**, 3,1 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-{4-((5-Metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina(15-3). Una mezcla de 2-bromo-1-{4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**15-2**, 2,70 g, 7,69 mmol) y tiourea (0,59 g, 7,69 mmol) en EtOH al 95 % (11,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua y Na_2CO_3 acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 2 : 1 como eluyente) para dar 4-{4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**15-3**, 0,40 g) en forma de aceites de color amarillo con un 16 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 6,28 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,15 (s, 6 H).

N-{4-(4-(5-Metoxipirazin-2-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (15, compuesto cubierto por las reivindicaciones). A una solución de 4-{4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**15-3**, 0,40 g, 1,22 mmol) en THF (6,1 ml) se añadió trietilamina (0,370 g, 3,65 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,430 g, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, y se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 5 : 1 como eluyente) para dar N-{4-(4-(5-metoxipirazin-2-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**15**, 0,12 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 23 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 6,81 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 433,4 ($M + \text{H}$) $^+$.

N-{4-(4-(4-Isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (16)



1-Bromo-4-isopropoxibenceno (16-3). A una mezcla de 4-bromofenol (**16-2**, 7,02 g, 39,4 mmol) y carbonato de potasio (12,6 g, 90,9 mmol) en DMSO (20,0 ml) se añadió 2-yodopropano (**16-1**, 5,2 ml, 49,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (200 ml). La reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 1 : 100 como eluyente) para dar 1-bromo-4-isopropoxibenceno (6,66 g) en forma de un aceite incoloro con un 79 % de rendimiento: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,34 (m, 2 H), 6,77 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 2 H), 4,49 (m, 1 H), 1,33 (s, 3 H), 1,31 (m, 3 H).

1-(4-(4-Isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (16-4). Una mezcla de 1-bromo-4-isopropoxibenceno (**16-3**, 3,02 g, 14,0 mmol), 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 3,54 g, 21,6 mmol), sal de HCl de *N,N*-dimetilglicina (0,50 g, 3,5 mmol), yoduro de cobre (0,34 g, 1,8 mmol) y carbonato de cesio (9,08 g, 27,9 mmol) en dioxano (30 ml)

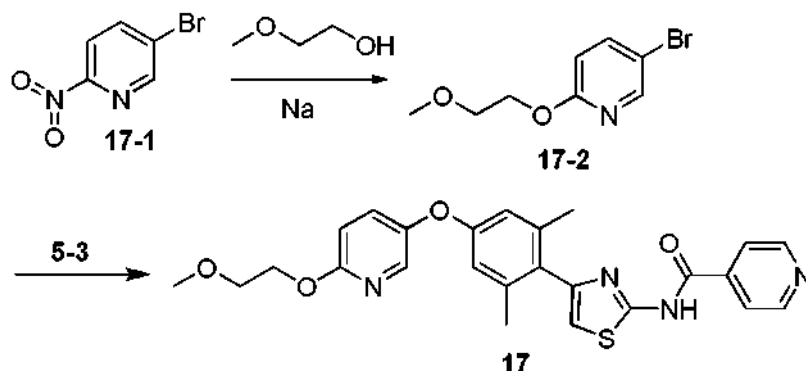
se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 1 : 20 como eluyente) para dar 1-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**16-4**, 2,07 g) en forma de sólidos de color blanco con un 79 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,94 (m, 2 H), 6,87 (m, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 4,50 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,21 (s, 6 H), 1,34 (s, 6 H), 1,26 (m, 3 H), 0,87 (m, 3 H).

2-Bromo-1-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (16-5). A una solución de 1-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**16-4**, 2,00 g, 6,7 mmol) en acetonitrilo (20,0 ml) se añadió TBABr₃ (3,40 g, 6,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**16-5**, 2,57 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(4-(4-Isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (16-6). Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (**16-5**, 2,57 g, 6,8 mmol) y tiourea (0,60 g, 7,8 mmol) en EtOH al 95 % (30,0 ml) se calentó a reflujo durante 4,0 h. La solución se concentró y se añadió agua (10 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua caliente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**16-6**, 1,48 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 61 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,94 (m, 6 H), 6,62 (s, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 2,05 (s, 6 H), 1,26 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H).

N-[4-(4-(4-Isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]isonicotinamida (16). A una solución de 4-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**16-6**, 0,25 g, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo (0,35 g, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno para dar N-[4-(4-(4-isopropoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]isonicotinamida (**16**, 0,26 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 79 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,98 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,95 (m, 4 H), 6,69 (s, 2 H), 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,05 (s, 6 H), 1,27 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 460,1 (M + H)⁺.

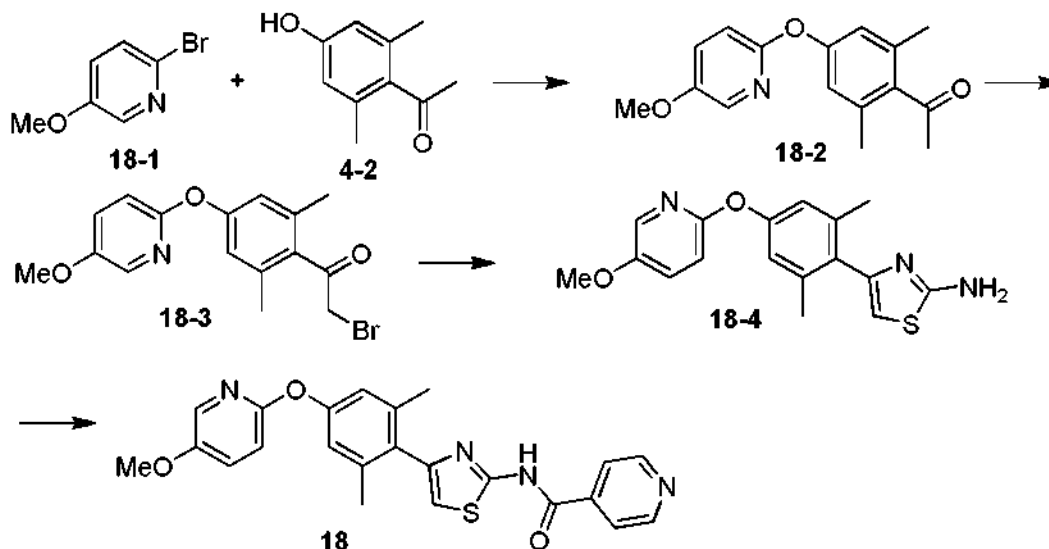
N-[4-(4-(6-(2-Metoxietoxi)piridin-3-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]isonicotinamida (17)



5-Bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina (17-2). A una solución agitada de sodio (591 mg, 24,6 mmol) en 2-metoxietanol (20 ml) se añadió una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (**17-1**, 5,00 g, 24,6 mmol) en 2-metoxietanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 h. La solución se concentró y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y H₂O. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida para dar 5-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina (**17-2**, 4,9 g) con un 86 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,43 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,73 (t, 2 H), 3,41 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 232,0 (M + H)⁺.

N-[4-(4-(6-(2-Metoxietoxi)piridin-3-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]isonicotinamida (17, compuesto cubierto por las reivindicaciones). A una solución de N-[4-(4-Hidroxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]isonicotinamida (5-3, 0,98 g, 3,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmol, 2,0 eq) y Cu (58,5 mg, 0,90 mmol, 0,3 eq). La mezcla se agitó a 100-110 °C durante 1,0 h y se añadió 5-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina (17-2, 1,04 g, 4,5 mmol). La solución se calentó a 130 °C durante 24 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo = 3/1-1/3) para dar 17 (0,94 g) con un 66 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, 2 H), 7,93 (d, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 6,82 (d, 2 H), 6,57 (s, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 3,75 (t, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 1,99 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 477,2 (M + H)⁺.

N-(4-{4-((5-Metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (18)



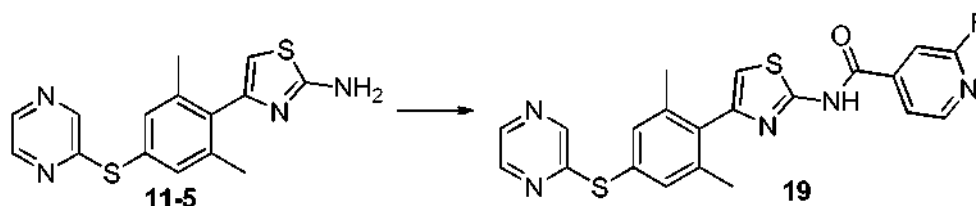
- 5 **1-{4-((5-Metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (18-2).** Una mezcla de 2-bromo-5-metoxipiridina (**18-1**, 1,03 g, 5,46 mmol), 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (**4-2**, 0,80 g, 4,89 mmol), sal de HCl de *N,N*-dimetilglicina (0,28 g, 1,95 mmol), yoduro de cobre (0,24 g, 1,24 mmol) y carbonato de cesio (3,57 g, 10,96 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 120 °C durante 4,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró para dar 1-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**18-2**, 1,42 g) en forma de un aceite de color amarillo con un 96 % de rendimiento, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 **2-Bromo-1-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona(18-3).** A una solución de 1-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**18-2**, 1,42 g, 5,23 mmol) en acetonitrilo (20,0 ml) se añadió TBABr₃ (2,70 g, 5,49 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**18-3**, 1,89 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 20 **4-{4-((5-Metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (18-4).** Una mezcla de 2-bromo-1-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**18-3**, 1,89 g, 5,40 mmol) y tiourea (0,47 g, 6,18 mmol) en EtOH al 95 % (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 2,0 h. La solución se concentró y se añadieron agua (10 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua caliente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**18-4**, 0,10 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 5,7 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 6,25 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,17 (s, 6 H).

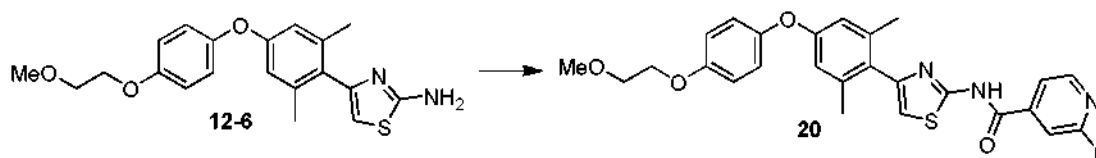
- 30 ***N*-(4-{4-((5-Metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (18).** A una solución de 4-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**18-4**, 0,10 g, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se añadió trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,15 g, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno para dar *N*-(4-{4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**18**, 0,070 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 52 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,99 (dt, *J* = 3,1, 1,5 Hz, 2 H), 7,92 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 7,52 (dt, *J* = 5,7, 3,2 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 433,0 (*M* + H)⁺.

N-{4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)tiazol-2-il}-2-fluoroisonicotinamida (19)



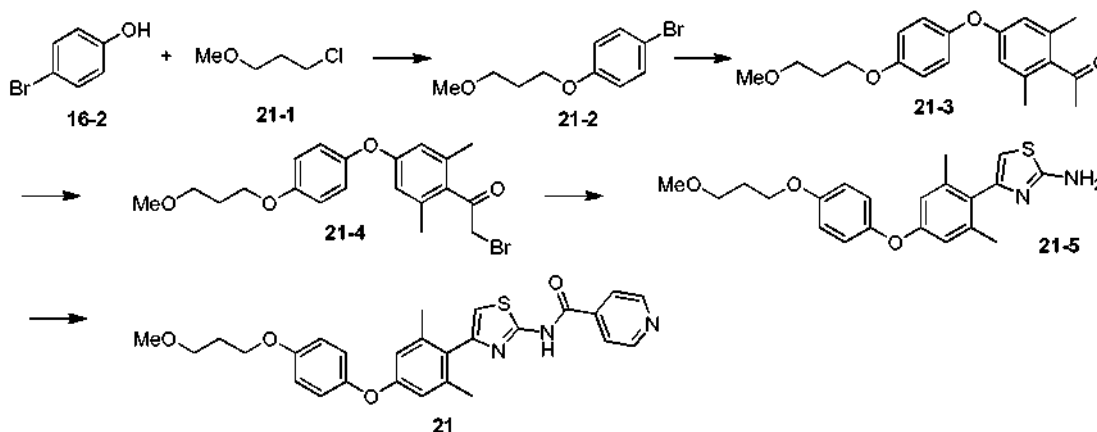
- 5 ***N*-{4-(2,6-Dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)tiazol-2-il}-2-fluoroisonicotinamida (19, compuesto cubierto por las reivindicaciones).** A una solución de 4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)tiazol-2-amina (**11-5**, 200 mg, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se añadió trietilamina (0,20 ml, 1,9 mmol) seguido de ácido 2-fluoroisonicotínico (107,7 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (243,9 mg, 1,27 mmol) e hidroxibenzotriazol (172,0 mg, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua caliente. El precipitado resultante se filtró, y se secó al vacío para dar *N*-{4-(2,6-dimetil-4-(pirazin-2-iltio)fenil)tiazol-2-il}-2-fluoroisonicotinamida (**19**, 68,4 mg) en forma de sólidos de color amarillo con un 25 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s, 1 H), 8,47-8,50 (m, 2 H), 8,36-8,41 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,41 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 2,13 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 438,1 (M + H)⁺.

- 15 2-Fluoro-*N*-(4-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (20)



- 20 **Fluoro-*N*-(4-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (20).** A una solución de 4-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**12-6**, 180 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se añadió trietilamina (0,20 ml, 1,5 mmol) seguido de ácido 2-fluoroisonicotínico (82,3 mg, 0,70 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (186,3 mg, 1,0 mmol), e hidroxibenzotriazol (131,4 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua caliente. El precipitado resultante se filtró, y se secó al vacío para dar fluoro-*N*-(4-{4-(4-(2-metoxietoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**20**, 186,3 mg) en forma de sólidos de color amarillo con un 35 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,94-7,95 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,97-7,02 (m, 4 H), 6,69 (s, 2 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,65-3,67 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,05 (m, 6 H). ESI-MS: *m/z* 494,1 (M + H)⁺.

- 30 *N*-(4-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (21)



- 35 **1-Bromo-4-(3-metoxipropoxi)benceno (21-2).** A una mezcla de 4-bromofenol (**16-2**, 1,01 g, 5,72 mmol), yoduro de sodio (1,02 g, 6,83 mmol) y carbonato de potasio (1,88 g, 13,6 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadió 1-cloro-2-metoxietano (**21-1**, 0,89 g, 8,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (200 ml). La solución se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, y se

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 1 : 20 como eluyente) para dar 1-bromo-4-isopropoxibenceno (**21-2**, 0,95 g) en forma de un aceite incoloro con un 68 % de rendimiento: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,36 (dt, J = 5,0, 2,0 Hz, 2 H), 6,78 (m, 2 H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,03 (t, J = 6,2 Hz, 2 H).

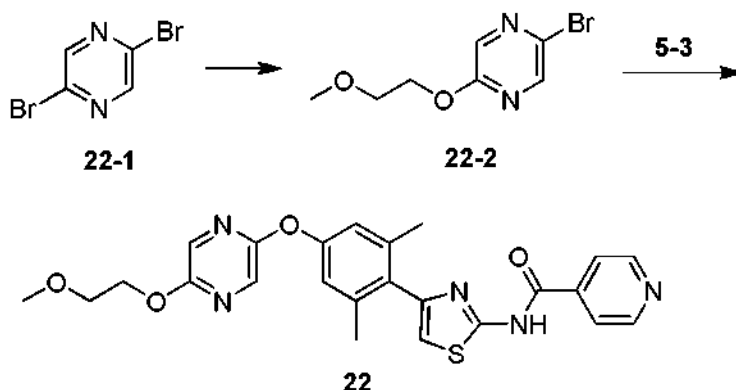
1-{4-(4-(3-Metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (21-3**)**. Una mezcla de 1-bromo-4-isopropoxibenceno (**21-2**, 0,85 g, 3,9 mmol), 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (4-2, 1,10 g, 6,71 mmol), sal de HCl de *N,N*-dimetilglicina (0,21 g, 1,5 mmol), yoduro de cobre (0,12 g, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (2,90 g, 8,91 mmol) en dioxano (15,0 ml) se agitó a 120 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 1 : 5 como eluyente) para dar 1-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**21-3**, 0,27 g) en forma de un aceite de color amarillo con un 21 % de rendimiento: RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,96 (dd, J = 4,5, 2,2 Hz, 2 H), 6,89 (dd, J = 4,3, 2,4 Hz, 2 H), 6,57 (s, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,20 (s, 6 H), 2,05 (t, J = 6,2 Hz, 2 H).

2-Bromo-1-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (21-4**)**. A una solución de 1-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**21-3**, 0,27 g, 0,82 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se añadió TBABr_3 (0,46 g, 0,93 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**21-4**, 0,34 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-{4-(4-(3-Metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina(21-5**)**. Una mezcla de 2-bromo-1-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}etanona (**21-4**, 0,34 g, 0,82 mmol) y tiourea (0,07 g, 0,96 mmol) en EtOH al 95 % (5,0 ml) se calentó a reflujo durante 2,0 h. La solución se concentró y se añadieron agua (10 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua caliente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**21-5**, 0,28 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 90 % de rendimiento, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

***N*-(4-{4-(4-(3-Metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**21**)**. A una solución de 4-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-amina (**21-5**, 0,28 g, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,22 g, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en tolueno para dar *N*-(4-{4-(4-(3-metoxipropoxi)fenoxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**21**, 0,99 mg) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 27 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,00 (s, 1 H), 8,81 (s, 2 H), 7,99 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,98 (m, 4 H), 6,68 (s, 2 H), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 2,05 (s, 6 H), 1,94 (t, J = 6,3 Hz, 2 H). ESI-MS: m/z 489,7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

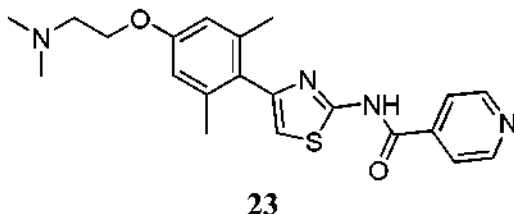
N-(4-{4-(5-(2-Metoxietoxi)pirazin-2-iloxi)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**22**)



2-Bromo-5-(2-metoxietoxi)pirazina (22-2**)**. Una mezcla de 2,5-dibromopirazina (**22-1**, 20,0 g, 84,1 mmol), 2-metoxietanol (6,40 g, 84,1 mmol) y terc-butóxido de sodio (11,3 g, 118 mmol) en 168 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 1 : 5 como eluyente) para dar 2-bromo-5-(2-metoxietoxi)pirazina (**22-2**, 17,2 g) en forma de un aceite de color amarillo con un 88 % de rendimiento: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,46 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H).

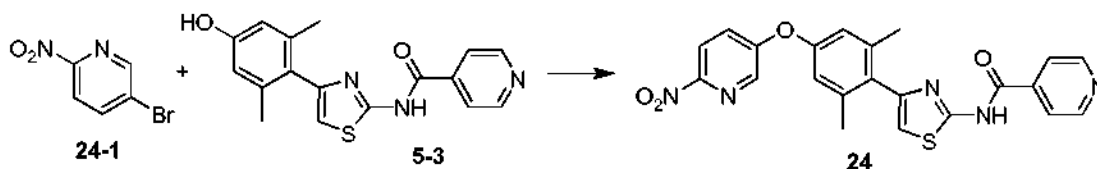
***N*-(4-(4-{(5-(2-Metoxietoxi)pirazin-2-il)oxi}-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (22, compuesto cubierto por las reivindicaciones).** Una mezcla de 5-3 (0,50 g, 1,54 mmol), 2-bromo-5-(2-metoxietoxi)pirazina (22-2, 0,540 g, 2,32 mmol), yoduro de cobre (15,0 mg, 0,080 mmol) y carbonato de potasio (0,64 g, 4,63 mmol) en 3,1 ml de DMF se calentó a 100 °C durante 6,0 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 5 : 1 como eluyente) para dar *N*-(4-(4-{(5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)oxi}-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (22, 0,19 g) en forma de sólidos de color pardo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,91 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,63 (s, 2 H), 4,46 (t, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 3,75 (t, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 1,98 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 478,2 (M + H)⁺.

N-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (23)



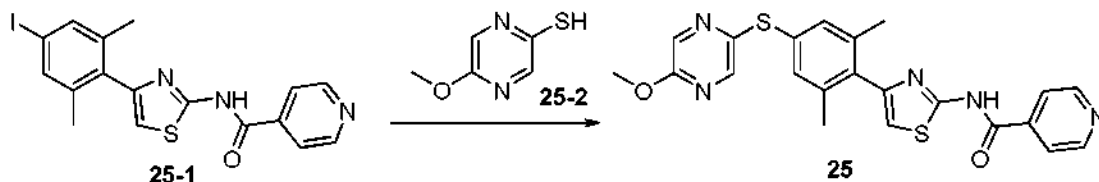
***N*-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (23).** A partir de la reacción de 5-3 con el mismo número de moles de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina y NaH en DMF: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 2 H), 8,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 4,63 (s, 1 H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 2,50 (s, 6 H), 2,11 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 397,2 (M + H)⁺.

N-(4-(2,6-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (24)



***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (24).** A una solución de 5-3 (1,92 g, 5,91 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de cesio (2,41 g, 7,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 60 min y se añadió 5-bromo-2-nitropiridina (24-1, 1,80 g). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4,0 h. La solución se inactivó con agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo = 3/1-1/3) para dar 24 (1,76 g) con un 67 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (d, 2 H), 8,42 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 2,08 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 447,5 (M + H)⁺.

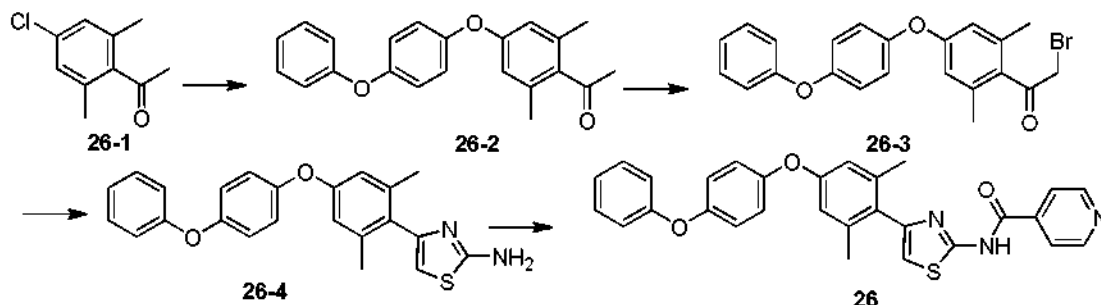
N-(4-(4-(5-Metoxipirazin-2-iltio)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (25)



***N*-(4-(4-(5-Metoxipirazin-2-iltio)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (25, compuesto cubierto por las reivindicaciones).** Una mezcla de *N*-(4-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (25-1, 173,5 mg, 0,40 mmol), 5-metoxipirazina-2-tiol (25-2, 170 mg, 17,5 mmol), yoduro de cobre (3,8 mg, 0,02 mmol) y carbonato de potasio (165,3 mg, 1,2 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. Se añadió agua a la solución y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en hexanos como eluyente) para proporcionar *N*-(4-(4-(5-metoxipirazin-2-iltio)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (25, 135 mg) en forma de sólidos de color amarillo con un 24 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (s, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,94-7,95 (m, 2 H), 7,14-7,21 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H). ESI-MS:

m/z 450,3 ($M + H$)⁺.

N-{4-(2,6-Dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (26)



5

1-(2,6-Dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)etanona (26-2). A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (26-1, 5,00 g, 27,4 mmol), K₃PO₄ (11,6 g, 54,6 mmol) y 4-fenoxifenol (6,12 g, 32,9 mmol) en tolueno (39,1 ml) se añadió 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol) y Pd(OAc)₂ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 4,0 h en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 1 : 10 como eluyente) para dar 1-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)etanona (26-2, 7,70 g) en forma de sólidos de color blanco con un 85 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,37 (m, 2 H), 7,10-7,13 (m, 1 H), 6,99-7,04 (m, 6 H), 6,65 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,24 (s, 6 H).

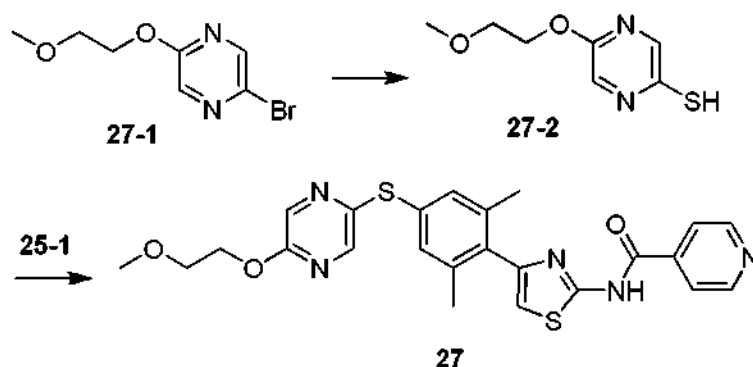
2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)etanona (26-3). A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)etanona (26-2, 7,70 g, 23,2 mmol) en acetonitrilo (46,3 ml) se añadió TBABr₃ (11,2 g, 23,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)etanona (26-3, 11,2 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(2,6-Dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)tiazol-2-amina (26-4). Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)etanona (26-3, 9,53 g, 23,2 mmol) y tiourea (1,76 g, 23,1 mmol) en EtOH al 95 % (33,1 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo. Los sólidos se secaron al vacío para dar 4-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)tiazol-2-amina (26-4, 9,00 g) en forma de sólidos de color pardo con un 100 % de rendimiento, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-{4-(2,6-Dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (26). A una solución de 4-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)tiazol-2-amina (26-4, 0,500 g, 1,29 mmol) en THF (6,4 ml) se añadió trietilamina (0,39 g, 3,86 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (0,46 g, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se secó para dar *N*-{4-(2,6-dimetil-4-(4-fenoxifenoxi)fenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (26, 0,51 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 80 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 7,31-7,34 (m, 2 H), 7,08-7,10 (m, 1 H), 6,94-7,02 (m, 6 H), 6,80 (s, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 1,94 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 494,2 ($M + H$)⁺.

40

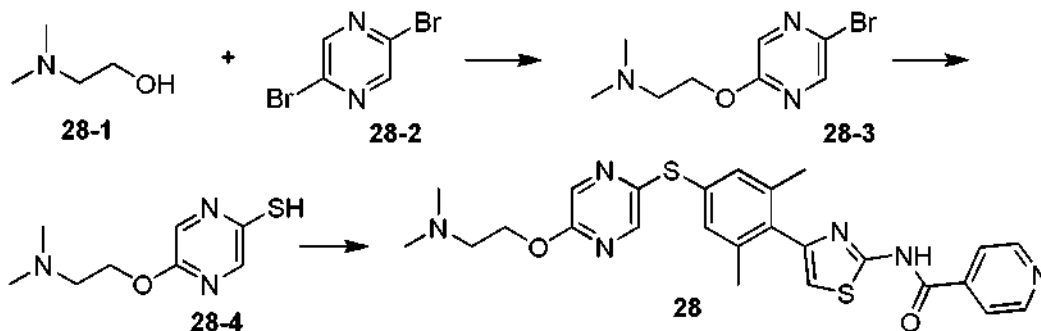
N-(4-{4-(5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-iltio)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (27)



5-(2-Metoxietoxi)pirazina-2-tiol (27-2). Una mezcla de 2-bromo-5-(2-metoxietoxi)pirazina (27-1, 5,00 g, 21,5 mmol) y NaSH·xH₂O (4,81 g, 85,8 mmol) en 35,5 ml de DMF se agitó a 80 °C durante 3,0 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió metanol. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con acetato de etilo. El precipitado resultante se secó a presión reducida para dar 5-(2-metoxietoxi)pirazina-2-tiol (27-2, 3,90 g) en forma de sólidos de color amarillo.

***N*-(4-{4-(5-(2-Metoxietoxi)pirazin-2-iltio)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (27, compuesto cubierto por las reivindicaciones).** Una mezcla de 25-1 (3,00 g, 6,89 mmol), 5-(2-metoxietoxi)pirazina-2-tiol (27-2, 2,57 g, 13,8 mmol), yoduro de cobre (66,0 mg, 0,35 mmol) y carbonato de potasio (2,86 g, 20,7 mmol) en 13,8 ml de DMF se agitó a 100 °C durante 7,0 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos = 2 : 1 como eluyente) para dar *N*-(4-{4-(5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-iltio)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (27, 2,00 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 59 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,79 (s, 2 H), 4,44 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 1,95 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 494,2 (M + H)⁺.

N-(4-{4-(5-(2-(Dimetilamino)etoxi)pirazin-2-iltio)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (28)

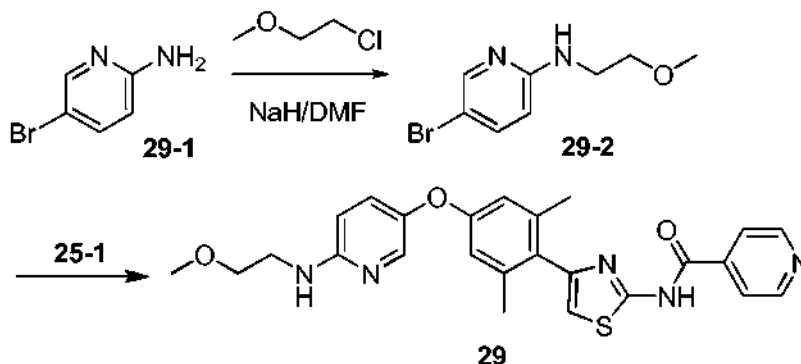


2-((5-Bromopirazin-2-il)oxi)-*N,N*-dimiletanamina (28-3). A una solución de 2-(dimetilamino)etanol (28-1, 8,00 g, 78,9 mmol) en THF (100 ml) se añadió *tert*-butoxido de sodio (10,0 g, 102,0 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 2,5-dibromopirazina (28-2, 20,0 g, 82,4 mmol) en THF (100 ml) lentamente durante un periodo de 5,0 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH₄Cl saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 2-((5-bromopirazin-2-il)oxi)-*N,N*-dimiletanamina (28-3, 17,0 g) en forma de aceites de color amarillo con un 88 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 4,68 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 2,70 (s, 6 H).

5-(2-(Dimetilamino)etoxi)pirazina-2-tiol (28-4). Una mezcla de 2-((5-bromopirazin-2-il)oxi)-*N,N*-dimiletanamina (28-3, 3,10 g, 12,6 mmol) y NaSH·xH₂O (5,20 g, 92,8 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 80 °C durante 3,0 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió metanol. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con acetato de etilo. El precipitado resultante se secó para dar 5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazina-2-tiol (28-4, 1,87 g) en forma de sólidos de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

***N*-(4-(4-{5-(2-(Dimetilamino)etoxi)pirazin-2-iltio}-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (28).** Una mezcla de *N*-(4-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (0,51 g, 1,2 mmol), 5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazina-2-tiol (**28-4**, 0,96 g, 4,8 mmol), yoduro de cobre (73,0 mg, 0,38 mmol) y carbonato de potasio (0,64 g, 4,6 mmol) en 5,0 ml de DMF se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH : CH₂Cl₂ = 1 : 10 como eluyente) para dar *N*-(4-(4-{5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazin-2-iltio}-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (**28**, 0,28 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 47 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 2 H), 8,14 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,18 (s, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 4,58 (s, 3 H), 4,46 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,81 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 2,37 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 507,1 (M + H)⁺.

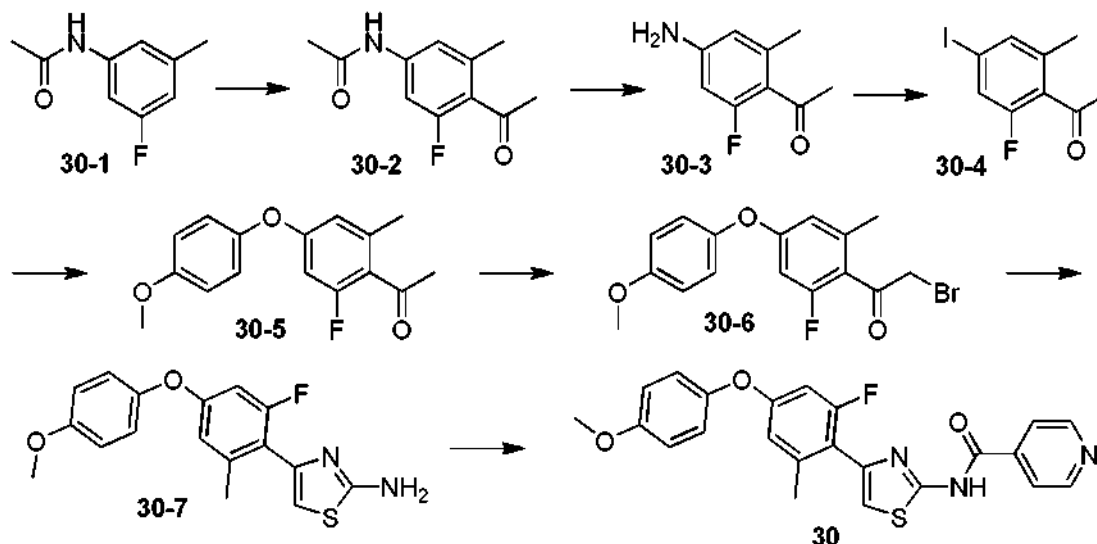
***N*-(4-(4-(6-(2-Metoxietilamino)piridin-3-ilo)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (29)**



5-Bromo-*N*-(2-metoxietil)piridin-2-amina (29-2). Se disolvió 5-bromo-piridin-2-ilamina (**29-1**, 1,43 g, 8,27 mmol) en DMF anhidra (20 ml) en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a 0-5 °C y se añadió NaH (> 1,0 eq) hasta que no se formó hidrógeno. Se añadió a la solución 1-cloro-2-metoxi-etano (2,5 ml, 14 mmol) gota a gota a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 min. La solución se inactivó con metanol y NH₄Cl saturado acuoso. La solución se concentró a presión reducida y se distribuyó entre agua y solución salina saturada, y diclorometano. La fase acuosa se extrajo a continuación con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 5-bromo-*N*-(2-metoxietil)piridin-2-amina (**29-2**, 1,01 g) en forma de sólidos de color pardo con un 53 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 3,97 (t, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 3,35 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 231,0 (M + H)⁺.

***N*-(4-(4-(6-(2-Metoxi-etilamino)-piridin-3-ilo)-2,6-dimetil-fenil)-tiazol-2-il)-isonicotinamida (29).** A una solución de **5-3** (325 mg, 1,0 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) y Cu (19,5 mg, 0,30 mmol, 0,3 eq). La solución se agitó a 100-110 °C durante 60 min y se añadió 5-bromo-*N*-(2-metoxietil)piridin-2-amina (**29-2**, 347 mg). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 48 h. La reacción se interrumpió con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo = 3/1-1/3) para dar **29** (96 mg) con un 16 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 3,59 (t, 1 H), 3,51 (t, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 447,5 (M + H)⁺.

N-{4-(2-Fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (30)

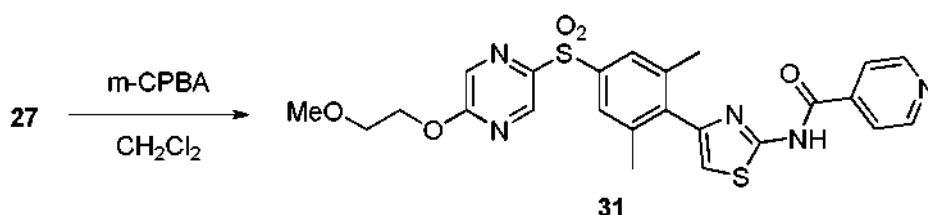


- 5 ***N*-(4-Acetil-3-fluoro-5-metilfenil)acetamida (30-2).** A una solución seca en CS₂ (42 ml) que contenía *N*-(3-fluoro-5-metilfenil)acetamida (30-1, 5,00 g, 29,9 mmol) y cloruro de acetilo (3,2 ml, 45 mmol) se añadió lentamente cloruro de aluminio (10 g, 74,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,0 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se decantó el CS₂. El jarabe remanente se vertió en HCl en hielo, y los sólidos resultantes se recogieron, se redisoluvieron en EtOH, y se decoloraron con carbón vegetal. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar *N*-(4-acetil-3-fluoro-5-metilfenil)acetamida (30-2, 6,10 g, 29,2 mmol) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 97 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 2,53 (d, *J* = 3,8 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H).
- 10 **1-(4-Amino-2-fluoro-6-metilfenil)etanona (30-3).** Una solución en etanol (51 ml) que contenía *N*-(4-acetil-3-fluoro-5-metilfenil)acetamida (30-2, 5,80 g, 27,7 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió a la solución NaOH acuoso al 10 % y los sólidos resultantes se recogieron para dar 1-(4-amino-2-cloro-6-metilfenil)etanona (30-3, 4,00 g, 23,9 mmol) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 86 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,22 (m, 2 H), 2,37 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 167,8 (M + H)⁺.
- 15 **1-(2-Fluoro-4-yodo-6-metilfenil)etanona (30-4).** A una solución en CH₃CN (48 ml) que contenía KI (4,80 g, 28,8 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (3,90 ml, 32,4 mmol) se añadió 1-(4-amino-2-fluoro-6-metilfenil)etanona (30-3, 4,0 g, 24,0 mmol) en CH₃CN (32 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se vertió en HCl acuoso. La solución se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1-(2-fluoro-4-yodo-6-metilfenil)etanona (30-4, 1,4 g, 5,0 mmol) en forma de un aceite de color pardo con un 21 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1 H), 7,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 2,49 (d, *J* = 3,2 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H).
- 20 **1-(2-Fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)etanona (30-5).** A una solución de 1-(2-fluoro-4-yodo-6-metilfenil)etanona (30-4, 1,1 g, 4,0 mmol), K₃PO₄ (1,7 g, 8,0 mmol), 4-metoxi-fenol (0,60 g, 4,8 mmol) en tolueno (20 ml) se añadieron 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (51 mg, 0,12 mmol), Pd(OAc)₂ (38 mg, 0,08 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)etanona (0,47 g, 1,7 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 43 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,42 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,50 (d, *J* = 4,1 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 275,0 (M + H)⁺.
- 25 **2-Bromo-1-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)etanona (30-6).** A una solución de 1-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)etanona (0,470 g, 1,71 mmol) en acetonitrilo (23,0 ml) se añadió TBABr₃ (0,830 g, 1,71 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)etanona (30-6, 0,60 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30
- 35
- 40
- 45

4-(2-Fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)tiazol-2-ilamina (30-7). Una mezcla de 2-bromo-1-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)etanona (**30-6**, 0,60 g) y tiourea (0,160 mg, 2,05 mmol) en EtOH al 95 % (12,0 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)tiazol-2-ilamina (**30-7**, 0,450 g, 1,36 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 80 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,49 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 3,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 331,0 (M + H)⁺.

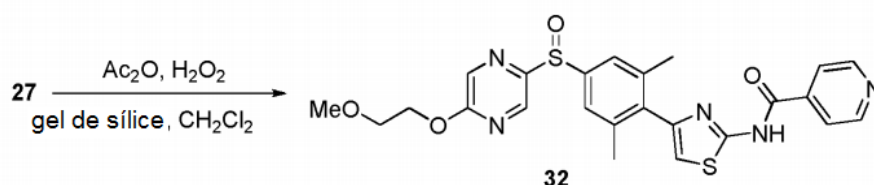
N-{4-(2-Fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (30). A una solución de 4-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)tiazol-2-ilamina (**30-7**, 0,10 g, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió DMAP (73 mg, 0,60 mmol) seguido de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (69 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió y se recrystalizó en tolueno para dar N-{4-(2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-6-metilfenil)tiazol-2-il}isonicotinamida (**30**, 42 mg, 0,10 mmol) en forma de sólidos de color blanco con un 32 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 8,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 6,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,50 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 436,1 (M + H)⁺.

N-(4-{4-(5-(2-Metoxietoxi)pirazin-2-ilsulfonil)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (31)



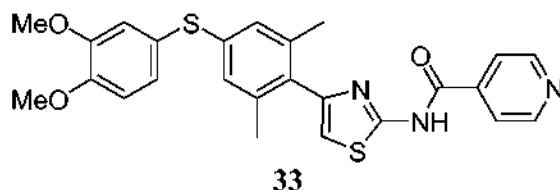
N-(4-{4-(5-(2-Metoxietoxi)pirazin-2-ilsulfonil)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (31). Una mezcla de **27** y ácido m-cloroperoxibenzoico (249,7 mg, 1,01 mmol, 2,5 eq) en diclorometano (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (30 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para dar **31** (88,8 mg, 0,17 mmol) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 42 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 13,09 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 0,95 Hz, 1 H), 8,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 8,46 (d, *J* = 0,95 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 7,75 (s, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 4,52-4,53 (m, 2 H), 3,69-3,70 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,17 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 526,1 (M + H)⁺.

N-(4-{4-(5-(2-Metoxietoxi)pirazin-2-ilsulfonil)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (32)



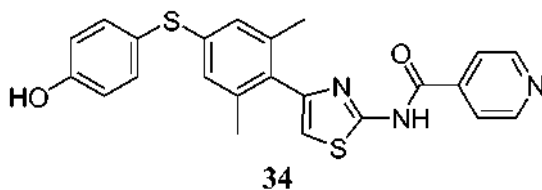
N-(4-{4-(5-(2-Metoxietoxi)pirazin-2-ilsulfonil)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (32). Una mezcla de **27** (200,0 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq), anhídrido acético (0,040 ml, 0,45 mmol, 1,1 eq), peróxido de hidrógeno al 30 % (201,1 mg, 5,94 mmol, 4,4 eq), y gel de sílice (81,1 mg, malla 230-400) en diclorometano (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (30 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 90 % en hexanos como eluyente) para proporcionar N-(4-{4-(5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-ilsulfonil)-2,6-dimetilfenil}tiazol-2-il)isonicotinamida (**32**, 100,3 mg, 0,2 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 49 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 13,05 (s, 1 H), 8,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,50 (s, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 4,47-4,48 (m, 2 H), 3,67-3,69 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,14 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 510,1 (M + H)⁺.

N-{4-(4-(3,4-Dimetoxifenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (33)



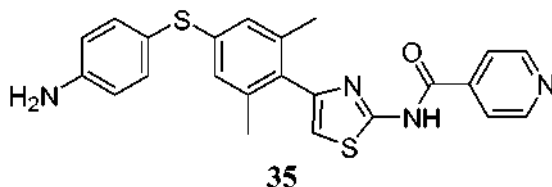
5 ***N*-{4-(4-(3,4-Dimetoxifenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (33)**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (t, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,08 (m, 1 H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 1,81 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 478,3 (M + H)⁺.

N-{4-(4-(4-Hidroxifenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (34)

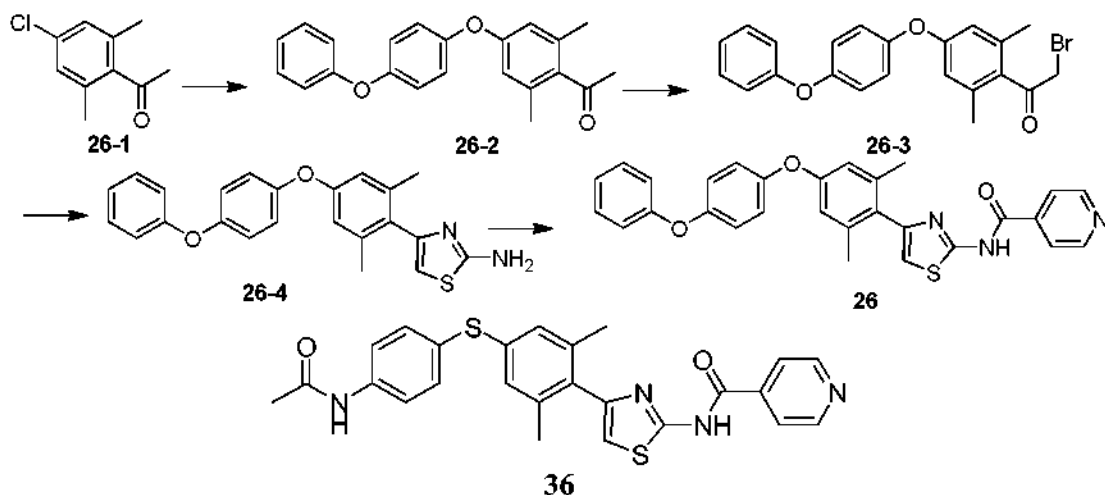


15 ***N*-{4-(4-(4-Hidroxifenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (34)**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,80 (m, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 1,91 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 434,1 (M + H)⁺.

N-{4-(4-(4-Aminofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (35)



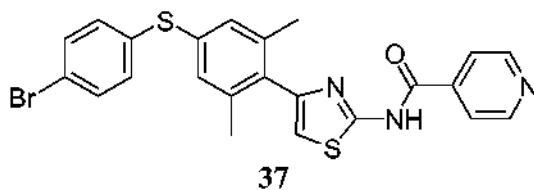
20 ***N*-{4-(4-(4-Aminofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (35)**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,70 (m, 2 H), 6,53 (s, 2 H), 1,81 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 433,2 (M + H)⁺.



25 ***N*-{4-(4-(4-Acetilaminofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (36)**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,11 (s, 1 H), 8,70 (s a, 2 H), 8,00 (s, 2 H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,95 (s,

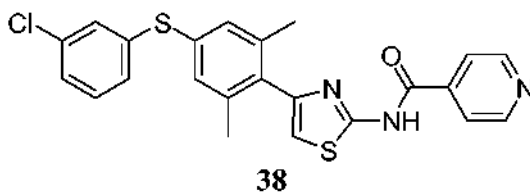
2 H), 2,05 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 475,2 ($M + H$)⁺.

N-{4-(4-(4-Bromofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (37)



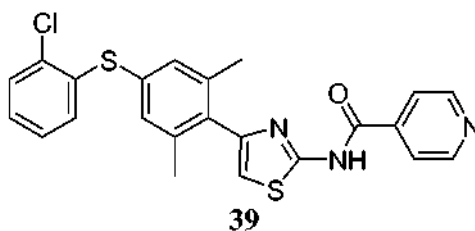
***N*-{4-(4-(4-Bromofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (37).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,83 (m, 3 H), 1,93 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 496,3 ($M + H$)⁺.

N-{4-(4-(3-Clorofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (38)



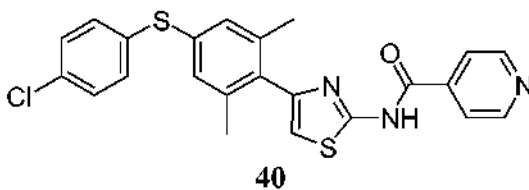
***N*-{4-(4-(3-Clorofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (38).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 4,3 Hz, 2 H), 7,22 (m, 4 H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 1,96 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 452,1 ($M + H$)⁺.

N-{4-(4-(2-Clorofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (39)



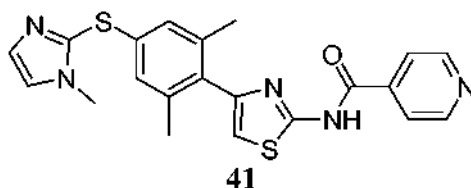
***N*-{4-(4-(2-Clorofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (39).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,22 (m, 4 H), 6,91 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 1,95 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 452,3 ($M + H$)⁺.

N-{4-(4-(4-Clorofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (40)



***N*-{4-(4-(4-Clorofenilsulfanil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il}isonicotinamida (40).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 5,7 Hz, 13,5 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 4,3 Hz, 4 H), 6,78 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 1,83 (s, 6 H). ESI-MS: m/z 452,3 ($M + H$)⁺.

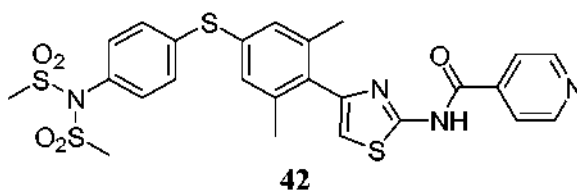
N-(4-(2,6-Dimetil-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (41)



5 ***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (41).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (m, 2 H), 7,85 (m, 2 H), 7,19 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 6,75 (m, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 1,95 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 422,4 (M + H)⁺.

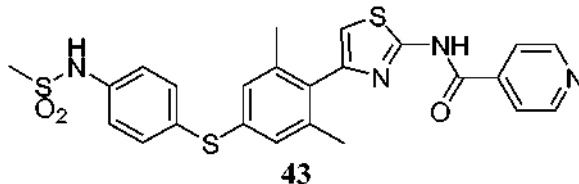
N-(4-(2,6-Dimetil-4-((4-(*N*-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)tio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (42)

10



15 ***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-((4-(*N*-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)tio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (42).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,25 (m, 6 H), 6,85 (s, 1 H), 3,39 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 589,0 (M + H)⁺.

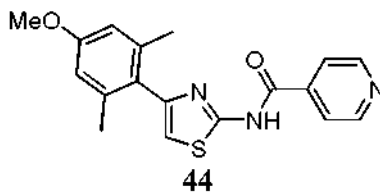
N-(4-(2,6-Dimetil-4-((4-(metilsulfonamido)fenil)tio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (43)



20

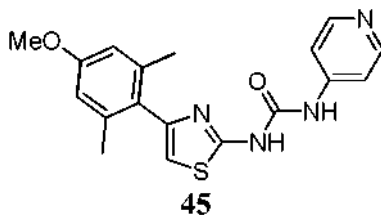
***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-((4-(metilsulfonamido)fenil)tio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (43).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 8,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,99 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 511,1 (M + H)⁺.

25 *N*-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida(44)



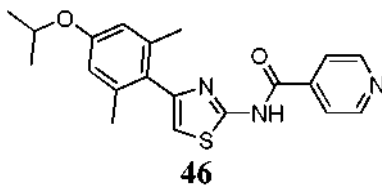
30 ***N*-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (44).** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,32 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 1,91 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 340,0 (M + H)⁺.

1-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(piridin-4-il)urea (45)



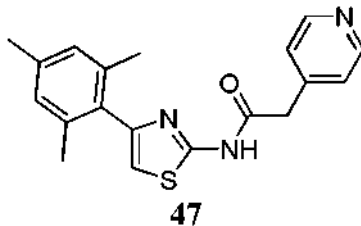
5 **1-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(piridin-4-il)urea (45).** RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,49 (s a, 1 H), 8,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 7,94 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,74 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 354,8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

10 *N*-(4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (46)



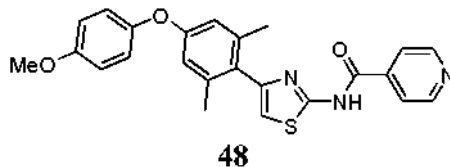
15 ***N*-(4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (46).** RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,30 (s, 2 H), 4,43 (m, 1 H), 1,89 (s, 6 H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H); ESI-MS: m/z 368,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)acetamida (47)



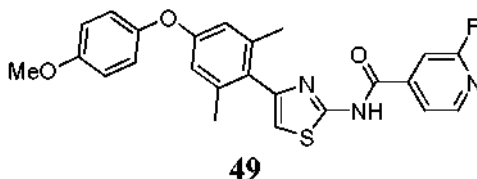
20 ***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)acetamida (47).** RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52-8,53 (m, 2 H), 7,35-7,36 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,02 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 338,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

25 *N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (48)



30 ***N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (48).** RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 6,90-6,96 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 6,45 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 1,92 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 431,7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

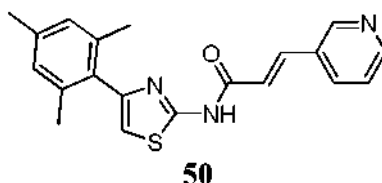
2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (49)



5 **2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (49).** RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38-8,40 (m, 1 H), 7,66-7,67 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 6,98-7,00 (m, 2 H), 6,91-6,93 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,0 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 450,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

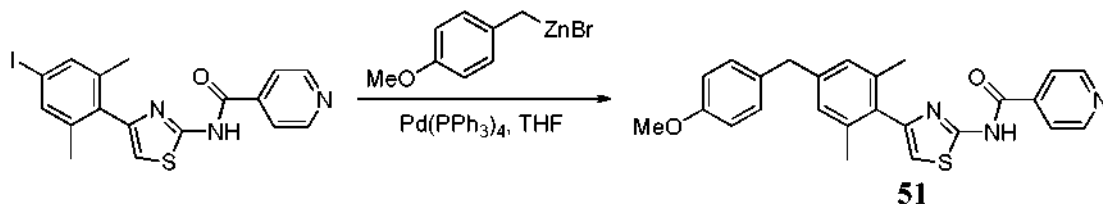
(*E*)-*N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-il)acrilamida (50)

10



15 (*E*)-*N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-il)acrilamida (50). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 12,48 (s, 1 H), 8,82-8,83 (m, 1 H), 8,60-8,61 (m, 1 H), 8,04-8,05 (m, 1 H), 7,76-7,79 (m, 1 H), 7,49-7,51 (m, 1 H), 7,00-7,03 (m, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 350,7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

N-(4-(4-(4-Metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (51)

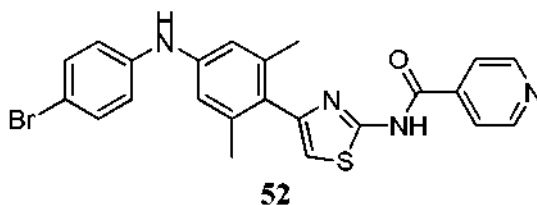


20

25 ***N*-(4-(4-(4-Metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida(51).** Una solución en THF de bromuro de 4-metoxibencilcinc(II) (4,0 ml, 2,0 mmol) se añadió a una solución desgasificada de *N*-(4-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (435 mg, 1,0 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (57,8 mg, 0,10 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h en atmósfera de N_2 y a continuación se vertió en NaHCO_3 saturado acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar *N*-(4-(4-(4-metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 7,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 1,98 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 399,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

30

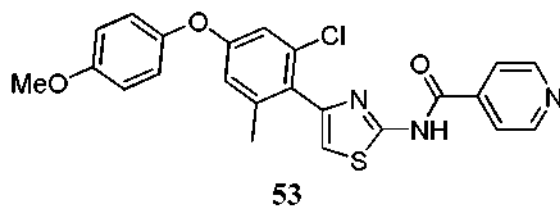
N-(4-(4-(4-Bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (52)



35 ***N*-(4-(4-(4-Bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (52).** RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 2,05 (s,

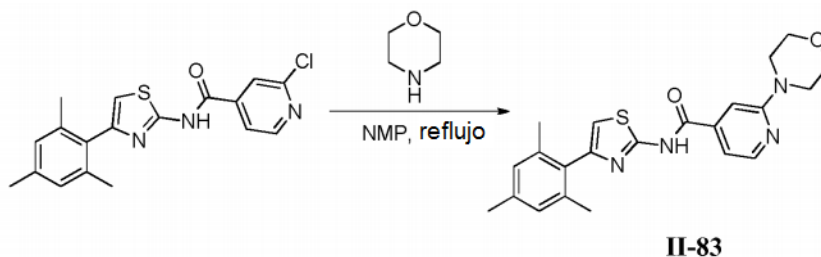
6 H); ESI-MS: m/z 479,2 ($M + H$)⁺.

N-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (53)



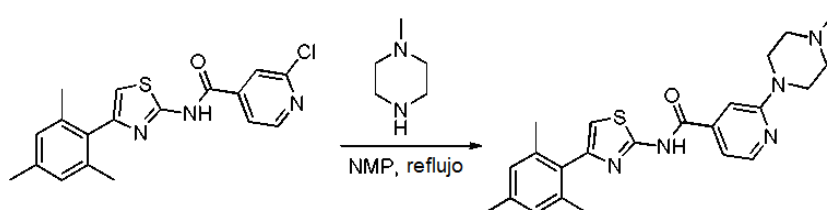
***N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (53)**. Rendimiento: 24 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 2H), 7,70 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 6,92 (m, 3 H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 2,3, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 452,4 ($M + H$)⁺.

***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida (II-83)**

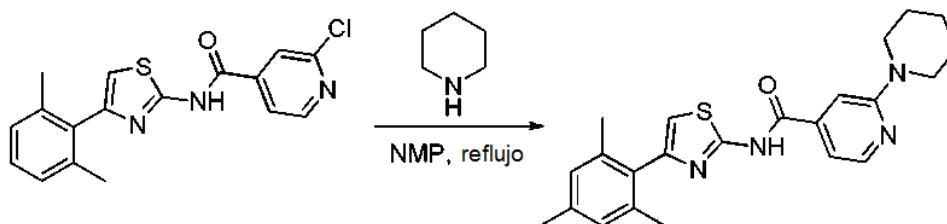


***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida (II-83)**. Una mezcla de 2-cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (500,0 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq) y morfolina (1,5 ml, 16,8 mmol, 12 eq) en metilpirrolidona (15,0 ml) se agitó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O en hielo (20,0 ml), y los sólidos resultantes se filtraron para proporcionar *N*-(4-mesitiltiazol-2-il)-2-morfolinoisonicotinamida (358,6 mg, 0,90 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 63 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (s, 2 H), 3,70-3,73 (m, 4 H), 3,53-3,55 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 409,3 ($M + H$)⁺.

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)isonicotinamida (II-84)

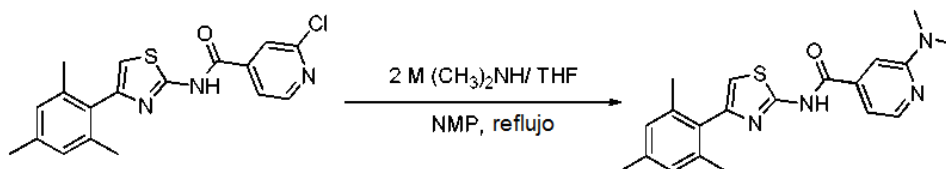


***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)isonicotinamida (II-84)**. Una mezcla de 2-cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (300,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq) y 1-metilpiperazina (1,12 ml, 10,1 mmol, 12 eq) en metilpirrolidona (9,0 ml) se agitó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O en hielo (15,0 ml) y los sólidos resultantes se filtraron para proporcionar *N*-(4-mesitiltiazol-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)isonicotinamida (95,6 mg, 0,20 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 27 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,83-6,86 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 3,63-3,65 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,04 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 422,1 ($M + H$)⁺.

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piperidin-1-il)isonicotinamida (II-91)

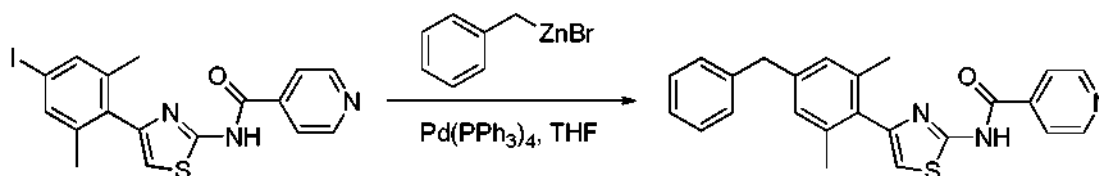
II-91

- 5 ***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piperidin-1-il)isonicotinamida (II-91).** Una mezcla de 2-cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (200 mg, 0,60 mmol, 1,0 eq) y piperidina (0,70 ml, 6,7 mmol, 12 eq) en metilpirrolidona (6,0 ml) se agitó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O en hielo (10,0 ml) y los sólidos resultantes se filtraron. Los sólidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexanos como eluyente) para proporcionar *N*-(4-mesitiltiazol-2-il)-2-(piperidin-1-il)isonicotinamida (87,2 mg, 0,20 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 38 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,83-6,90 (m, 3 H), 6,79 (s, 1 H), 3,61-3,63 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H), 1,57-1,67 (m, 6 H); ESI-MS: *m/z* 407,2 (M + H)⁺.

2-(Dimetilamino)-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-92)

II-92

- 20 **2-(Dimetilamino)-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-92).** Una mezcla de 2-cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (200 mg, 0,60 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (2,73 g, 0,6 mmol, 15 eq) y dimetilamina 2,0 M en THF (3,4 ml, 6,7 mmol, 12 eq) en DMF (6,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se vertió en H₂O en hielo (10,0 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 2-(dimetilamino)-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (5,5 mg, 0,10 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 3,0 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 6,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 3,16 (s, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,09 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 367,1 (M + H)⁺.

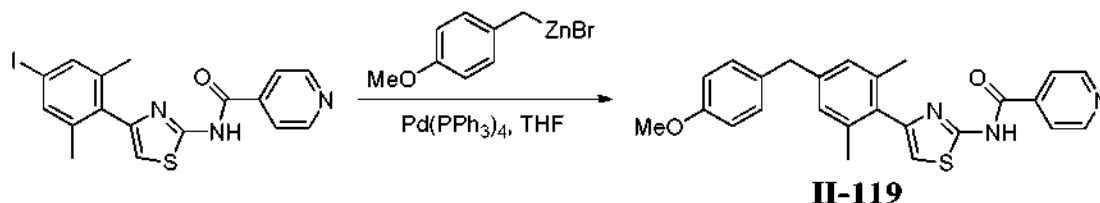
N-(4-(4-Bencil-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-118)

II-118

- 30 ***N*-(4-(4-Bencil-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-118).** Una solución en THF de bromuro de bencilcinc(II) (4,0 ml, 2,0 mmol) se añadió a una solución desgasificada de *N*-(4-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (435 mg, 1,0 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (57,8 mg, 0,10 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h en atmósfera de N₂ y después se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar *N*-(4-(4-bencil-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 7,67 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,10-7,26 (m, 3 H), 6,80 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H),

2,04 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 399,9 ($M + H$)⁺.

N-(4-(4-(4-Metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-119)



5

N-(4-(4-(4-Metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida(II-119). Una solución en THF de bromuro de 4-metoxibencilcinc(II) (4,0 ml, 2,0 mmol) se añadió a una solución desgasificada de *N*-(4-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (435 mg, 1,0 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (57,8 mg, 0,10 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h en atmósfera de N₂ y a continuación se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar *N*-(4-(4-(4-metoxibencil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 1,98 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 399,9 ($M + H$)⁺.

10

15

2-Bromo-1-mesitiletanona. A una solución de 1-mesitiletanona (1,02 g, 6,27 mmol) en EtOAc (50 ml) se añadió bromuro de cobre(II) (CuBr₂, 2,85 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se dejó enfriar, y los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-mesitiletanona en bruto (1,67 g) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H).

20

4-Mesitiltiazol-2-amina. Se disolvieron 2-bromo-1-mesitiletanona (2,43 g, 10,1 mmol) y tiourea (0,810 g, 10,6 mmol) en etanol al 95 % (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,0 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en 2-propanol para dar la 4-mesitiltiazol-2-amina deseada (2,36 g) en forma de sólidos de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,00 (s, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,19 (s, 6 H).

25

4-(p-Tolil)thiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(p-tolil)etanona, (5,00 g, 23,5 mmol) y tiourea (1,97 g, 25,9 mmol) en EtOH al 95 % (33,5 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,05 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua caliente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(p-tolil)thiazol-2-amina (4,40 g) en forma de sólidos de color blanco con un 99 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 2,36 (s, 6 H).

30

35

5-Metil-4-(p-tolil)thiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(p-tolil)propan-1-ona (6,88 g, 30,3 mmol) y tiourea (2,54 g, 33,4 mmol) en EtOH al 95 % (43 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 5-metil-4-(p-tolil)thiazol-2-amina (6,10 g) en forma de sólidos de color blanco con un 99 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

40

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

45

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

50

55

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

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

2-Bromo-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (4,00 g, 20,8 mmol) en acetonitrilo (41,6 ml) se añadió tribromuro de tetrabutylamonio (TBABr₃, 10,0 g, 20,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (6,40 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

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

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

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

4-(3,5-Dimetil-(1,1'-bifenil)-4-il)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(3,5-dimetil-(1,1'-bifenil)-4-il)etanona (2,56 g, 8,44 mmol) y tiourea (0,64 g, 8,44 mmol) en EtOH al 95 % (12,1 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (10 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(3,5-dimetil-(1,1'-bifenil)-4-il)tiazol-2-amina (0,66 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 28 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 1 Hz, 2 H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,25 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,24 (s, 6 H).

1-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)etanona. Se mezcló cobre(II) cloruro anhidro (98,9 g, 0,74 mol) con nitrito de *tert*-butilo (94,8 g, 0,83 mol) en acetonitrilo (1,02 l). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)etanona (100 g, 0,61 mol) en un periodo de 5,0 min. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico (20 %, 1,0 l). La solución se extrajo con EtOAc (800 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (1,0 l), se secó sobre MgSO₄ (s), y se concentró a presión reducida. El líquido se destiló para dar 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (85,0 g) en forma de un aceite de color amarillo con un 76 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (s, 2

H), 2,45 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H).

2-Bromo-1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27 mmol) en acetonitrilo (54,8 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 13,2 g, 27,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (7,2 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (6,54 g, 25,0 mmol) y tiourea (1,90 g, 25,0 mmol) en EtOH al 95 % (35,7 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió agua (50 ml) seguido de Na₂CO₃ acuoso saturado (4,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,30 g) en forma de sólidos de color blanco con un 72 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,16 (s, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 2,10 (s, 6 H).

N-(4-(2-Bromoacetil)-3,5-dimetilfenil)acetamida. A una solución de N-(4-acetil-3,5-dimetilfenil)acetamida (5,00 g, 24,4 mmol) en acetonitrilo (48,7 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 11,7 g, 24,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar N-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetilfenil)acetamida (7,00 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-(4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenil)acetamida. Una mezcla de N-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetilfenil)acetamida (7,34 g, 25,9 g mmol) y tiourea (1,97 g, 25,9 mmol) en EtOH al 95 % (36,9 ml) se calentó a reflujo durante 120 min. La solución se concentró y se añadieron agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (50 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar N-(4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenil)acetamida (5,83 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 86 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 6,90 (s, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 2,02 (s, 3 H).

2-Bromo-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona. A una solución de 1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona (10,0 g, 65,3 mmol) en acetonitrilo (81 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 19,6 g, 40,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona (13,2 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(2,4,6-Triisopropilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanona (13,9 g, 42,7 mmol) y tiourea (3,24 g, 42,6 mmol) en EtOH al 95 % (60,9 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución se concentró y se añadieron agua (100 ml), Na₂CO₃ acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 33 % en hexanos como eluyente) para dar 4-(2,4,6-triisopropilfenil)tiazol-2-amina (3,28 g) en forma de sólidos de color blanco con un 25 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 2,89 (m, 1 H), 2,68 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 18 H).

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

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

4-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)etanona (5,18 g, 16,2 mmol) y tiourea (1,24 g, 16,3 mmol) en EtOH al 95 % (23,2 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución

se concentró y se añadieron agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (2,84 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 59 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,3, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,14 (s, 6 H).

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

4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,18 g, 18,2 mmol) y tiourea (1,38 g, 18,2 mmol) en EtOH al 95 % (26 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (3,44 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 72,2 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,60 (s, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,54 (m, 1 H), 2,13 (s, 6 H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6 H).

2-Bromo-1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,60 g, 19,8 mmol) en acetonitrilo (39,6 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 10,5 g, 21,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,2 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(4-(Ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,16 g, 19,8 mmol) y tiourea (1,51 g, 19,8 mmol) en EtOH al 95 % (28,3 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se concentró y se añadieron agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-(ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,2 g) en forma de sólidos de color blanco con un 73,7 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,58 (s, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,75 (m, 1H), 2,13 (s, 6 H), 1,88-1,78 (m, 6 H), 1,62-1,59 (m, 2 H).

1-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (10,0 g, 54,8 mmol), K₃PO₄ (23,2 g, 110 mmol), 4-metoxifenol (8,16 g, 65,7 mmol) en tolueno (78,2 ml), se añadieron 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol), Pd(OAc)₂ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 5,0 h en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en MeOH para dar 1-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (11,1 g) en forma de sólidos de color blanco con un 75,0 %: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,96 (m, 2 H), 6,88 (m, 2 H), 6,57 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,20 (s, 6 H).

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

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

1-(4-(4-Fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (4,50 g, 24,6 mmol), K₃PO₄ (10,5 g, 49,3 mmol), 4-fluorofenol (3,31 g, 29,5 mmol) en tolueno (49,3 ml), se añadieron 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (314 mg, 0,74 mmol), Pd(OAc)₂ (233 mg, 1,04 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (100 ml), y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre

gel de sílice para dar 1-(4-(4-fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,40 g) en forma de un aceite de color amarillo con un 68 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H).

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

15 **4-(4-(4-Fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (5,74 g, 17,0 mmol) y tiourea (1,30 g, 17,1 mmol) en EtOH al 95 % (24,3 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-(4-fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,50 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 84 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,05–6,97 (m, 4 H), 6,66 (s, 2 H), 6,28 (s, 1H), 5,95 (s, 2 H), 2,14 (s, 6 H).

20 **2-Bromo-1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona.** A una solución de 1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (4,3 g, 19,5 mmol) en acetonitrilo (39 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 9,41 g, 19,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (6,1 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 **4-(4-Isobutoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 2-bromo-1-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,84 g, 19,5 mmol) y tiourea (1,49 g, 19,6 mmol) en EtOH al 95 % (28 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadieron agua (50 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (30 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-isobutoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (4,4 g) en forma de sólidos de color blanco con un 82 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,61 (s, 2 H), 6,24 (s, 1H), 3,70 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,15 (s, 6 H), 2,07 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

35 **1-(4-(Benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona.** A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27,4 mmol), K₃PO₄ (11,6 g, 54,7 mmol), sesamol (4,54 g, 32,9 mmol) en tolueno (54,8 ml), se añadió 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol), Pd(OAc)₂ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100° C durante una noche en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en MeOH para dar 1-(4-(benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,80 g) en forma de sólidos de color blanco con un 62 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 6,48 (m, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,21 (s, 6 H).

45 **1-(4-(Benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona.** A una solución de 1-(4-(benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (4,80 g, 16,9 mmol) en acetonitrilo (33,8 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 8,14 g, 16,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-(benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (6,70 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

55 **4-(4-(Benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de 1-(4-(benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)-2-bromoetanona (6,13 g, 16,9 mmol) y tiourea (1,29 g, 16,9 mmol) en EtOH al 95 % (24,1 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se concentró y se añadieron agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(4-(benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (5,50 g) en forma de sólidos de color amarillo 20 con un 96 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 2 H), 6,58 (m, 1 H), 6,49 (m, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 2,13 (s, 6 H).

60 **1-(4-(3,5-Dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona.** A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27,4 mmol), K₃PO₄ (11,6 g, 54,7 mmol), 3,5-dimetilfenol (4,01 g, 32,8 mmol) en tolueno (54,8 ml), se añadió 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol), Pd(OAc)₂ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre

gel de sílice para dar 1-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,3 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 86 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,76 (s, 1 H), 6,63 (s, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,29 (s, 6 H), 2,22 (s, 6 H).

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

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

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

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

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

1-(2,6-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona. A una solución de 1-cloro-4-(trifluorometil)benceno (6,60 g, 36,6 mmol), K₃PO₄ (12,9 g, 60,9 mmol), 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (5,00 g, 30,5 mmol) en tolueno (60,9 ml) se añadieron 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (388 mg, 0,91 mmol) y Pd(OAc)₂ (288 mg, 1,28 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 120 min en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (1,8 g) en forma de un aceite de color amarillo con un 19 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,70 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,25 (s, 6 H).

2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona. A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (1,80 g, 5,84 mmol) en acetonitrilo (11,7 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (TBABr₃, 2,82 g, 5,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s) anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (2,16 g), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(2,6-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanona (2,20 g, 5,68 mmol) y tiourea (0,43 g, 5,68 mmol) en EtOH al 95 % (8,1 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se añadió agua (50 ml) y Na₂CO₃ saturado acuoso

(1,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tiazol-2-amina (1,30 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 63 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,76 (s, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,17 (s, 6 H).

1-(4-(4-Etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución de 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)etanona (5,0 g, 27,4 mmol), K₃PO₄ (11,6 g, 54,7 mmol), 4-etilfenol (4,01 g, 32,8 mmol) en tolueno (54,8 ml) se añadió 2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (349 mg, 0,82 mmol) y Pd(OAc)₂ (259 mg, 1,15 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1-(4-(4-etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (6,0 g) en forma de un aceite de color amarillo con un 82 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,63 (s, 2 H), 2,64 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,21 (s, 6 H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3 H).

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

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

2-Bromo-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona. A una solución en CH₃CN (56 ml) que contenía 1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (5,0 g, 26,9 mmol, 1,0 eq) se añadió TBABr₃ (12,95 g, 26,9 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 2,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 2-bromo-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (5,05 g, 19,0 mmol) en forma de sólidos de color blanco con un 71 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,76-7,81 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H).

4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contenía 2-bromo-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (2,0 g, 7,5 mmol, 1,0 eq) y tiourea (0,57 g, 7,5 mmol, 1,0 eq) en EtOH (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 3,0 h. El residuo se basificó con NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se lavaron con hexanos para dar 4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina (1,54 g, 6,4 mmol) en forma de sólidos de color blanco con un 84 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,49-7,54 (m, 2 H), 7,12-7,14 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 243,0 (M + H)⁺.

1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)etanona. Una mezcla de cloruro de aluminio (10,0- 15 g, 69,4 mmol, 5,0 eq) y cloruro de acetilo (2,0 ml, 28 mmol, 2,0 eq) en CH₂Cl₂ (50,0 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió lentamente 1,3-difluoro-5-metoxi-benceno (2,0 g, 13,9 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (10,0 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 2,0 h. La solución se basificó con NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml) a pH 8-9. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexanos como eluyente) para dar 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1,5 g, 8,1 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 58 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,46-6,48 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 187,0 (M + H)⁺.

2-Bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona. A una solución en CH₃CN (20 ml) que contenía 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1,5 g, 8,1 mmol, 1,0 eq) se añadió TBABr₃ (3,88 g, 8,1 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 2,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 2-bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (5,05 g, 19,1 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 84 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,50-6,52 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H).

4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contenía 2-bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1,5 g, 5,7 mmol, 1,0 eq) y tiourea (430,8 mg, 5,7 mmol, 1,0 eq) en EtOH (15,0 ml) se calentó a reflujo durante 6,0 h. El residuo se basificó con NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina (928,6 mg, 3,8 mmol) en forma de sólidos de color blanco con un 68 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,68 (s, 1H), 6,50-6,52 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 243,7 (M + H)⁺.

1-(4-(2-Hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. Un matraz de vidrio de presión cargado con 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (500 mg, 3,1 mmol, 1,0 eq) y 2-metiloxirano (0,22 ml, 3,1 mmol, 1,0 eq) en solución acuosa al 50 % de NaOH (5,0 ml) se agitó a 140 °C durante 4,0 h. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (445,9 mg, 2,1 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 66 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,57 (s, 2 H), 4,10-4,20 (s, 1 H), 3,90-3,93 (m, 2 H), 3,75-3,79 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 1,25-1,28 (m, 3 H); ESI-MS: *m/z* 223,4 (M + H)⁺.

2-Bromo-1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución en CH₃CN (6,0 ml) que contenía 1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (445,9 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) se añadió TBABr₃ (967,3 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-(4-(2-hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (547,8 mg, 1,8 mmol) en forma de un aceite de color pardo con un 91 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,60 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10-4,20 (s, 1 H), 3,91-3,94 (m, 2 H), 3,79-3,80 (s, 1 H), 2,24 (s, 6 H), 1,27-1,29 (m, 3 H).

1-(4-(2-Aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenoxi)propan-2-ol. A mezcla de reacción que contenía 2-bromo-1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanona (547,8 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) y tiourea (138,5 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) en EtOH (3,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (30 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 1-(4-(2-aminotiazol-4-il)-3,5-dimetilfenoxi)propan-2-ol (332,5 mg, 1,2 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 66 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,62 (s, 2 H), 6,26 (s, 1H), 4,95 (s, 2 H), 4,10-4,20 (s, 1H), 3,91-3,94(m, 2 H), 3,75-3,79 (m, 1 H), 2,15 (s, 6 H), 1,26-1,28 (m, 3 H); ESI-MS: *m/z* 279,7 (M + H)⁺.

1-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. Un matraz de vidrio de presión cargado con 1-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etanona (2,00 g, 12,2 mmol, 1,0 eq) y 3-cloropropano-1,2-diol (1,02 ml, 12,2 mmol, 1,0 eq) en solución acuosa al 50 % de NaOH (20,0 ml) se calentó a 140 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 1-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,66 g, 7,0 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 57 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,57 (s, 2 H), 4,10-4,11 (m, 1 H), 4,08-4,09 (m, 2 H), 4,01-4,02 (m, 1 H), 3,74-3,75 (m, 1 H), 2,58-2,59 (s, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 2,05-2,10 (s, 1 H); ESI-MS: *m/z* 239,9 (M + H)⁺.

2-Bromo-1-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona. A una solución en CH₃CN (10,0 ml) que contenía 1-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,0 g, 4,2 mmol, 1,0 eq) se añadió TBABr₃ (2,04 g, 4,2 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (741,9 mg, 2,3 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 56 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,60 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10-4,11 (m, 1 H), 4,03-4,04 (m, 2 H), 3,82-3,85 (m, 1 H), 3,75-3,76 (m, 1 H), 2,24 (s, 6 H).

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

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

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

4-(4-(2-Metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de reacción que contenía 2-bromo-1-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)etanona (322,9 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq) y tiourea (81,61 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq) en EtOH (3,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (20 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 4-(4-(2-metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (281,0 mg, 1,0 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 94 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 6,76 (s, 2 H), 5,31-5,33 (m, 1 H), 4,09-4,11 (m, 2 H), 3,64-3,65 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 279,7 (M + H)⁺.

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

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

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

1-(2,6-Dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona. Una mezcla de 1-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)etanona (1,5 g, 5,5 mmol, 1,0 eq), bencenotiol (0,60 ml, 8,2 mmol, 1,5 eq), óxido de cobre(I) (39,2 mg, 0,3 mmol, 0,05 eq), e hidróxido de potasio (614,1 mg, 11,0 mmol, 2,0 eq) en DMF (4,4 ml) y H₂O (1,1 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con éter (2 x 20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (931 mg, 3,6 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 66 % de rendimiento: RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,34-7,35 (m, 5 H); 6,97 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,17 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 257,0 (M + H)⁺.

2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona. A una solución en CH₃CN (15,0 ml) que contenía 1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (816,3 mg, 3,2 mmol, 1,0 eq) se añadió TBABr₃ (1,54 g, 3,2 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 ml), se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al

3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (591,7 mg, 1,6 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 55 % de rendimiento: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,36-7,42 (m, 5 H), 7,01 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 2,13 (s, 6 H).

- 5 **4-(2,6-Dimetil-4-(feniltio)fenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de reacción que contenía 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)etanona (591,7 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) y tiourea (134,3 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) en EtOH (15,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (30 ml), se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 4-(2,6-dimetil-4-(feniltio)fenil)tiazol-2-amina (483,7 mg, 1,6 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 88 % de rendimiento: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,33-7,38 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 3 H), 7,06 (s, 2 H), 6,89 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 2,07 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 313,8 (M + H) $^+$.

- 15 **1-(2,6-Dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona.** Una mezcla de 1-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)etanona (1,5 g, 5,5 mmol, 1,0 eq), 4-metilbencenotiol (1,02 g, 8,2 mmol, 1,5 eq), óxido de cobre(I) (39,2 mg, 0,3 mmol, 0,05 eq), e hidróxido de potasio (614,1 mg, 11,0 mmol, 2,0 eq) en DMF (4,4 ml) y H_2O (1,1 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó con H_2O (10 ml) y se extrajo con éter (2 x 20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (1,16 g, 4,3 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 79 % de rendimiento: RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,88 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,15 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 271,8 (M + H) $^+$.

- 25 **2-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona.** A una solución en CH_3CN (20,0 ml) que contenía 1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (1,0 g, 3,7 mmol, 1,0 eq) se añadió TBABr_3 (1,79 g, 3,7 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (30 ml), se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (394,8 mg, 1,1 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 31 % de rendimiento: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H).

- 35 **4-(2,6-Dimetil-4-(p-toliltio)fenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de reacción que contenía 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)etanona (394,8 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq) y tiourea (86,04 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq) en EtOH (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (30 ml), se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 4-(2,6-dimetil-4-(p-toliltio)fenil)tiazol-2-amina (371,9 mg, 1,1 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con >99 % de rendimiento: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,97 (s, 2 H), 6,87 (s, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 327,0 (M + H) $^+$.

- 45 **1-(4-(4-Metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona.** Una mezcla de 1-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)etanona (1,5 g, 5,5 mmol, 1,0 eq), 4-metoxibencenotiol (1,01 ml, 8,2 mmol, 1,5 eq), óxido de cobre(I) (39,2 mg, 0,3 mmol, 0,05 eq), e hidróxido de potasio (614,1 mg, 11,0 mmol, 2,0 eq) en DMF (4,4 ml) y H_2O (1,1 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se inactivó con H_2O (10 ml) y se extrajo con éter (2 x 20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,41 g, 4,9 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 90 % de rendimiento: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,79 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 287,6 (M + H) $^+$.

- 55 **2-Bromo-1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona.** A una solución en CH_3CN (20,0 ml) que contenía 1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,0 g, 3,5 mmol, 1,0 eq) se añadió TBABr_3 (1,684 g, 3,5 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (30 ml), se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3,0 % en hexanos como eluyente) para proporcionar 2-bromo-1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,06 g, 2,9 mmol) en forma de un aceite de color amarillo con un 83 % de rendimiento: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H).

- 65 **4-(4-(4-Metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina.** Una mezcla de reacción que contenía 2-bromo-1-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)etanona (1,06 g, 2,9 mmol, 1,0 eq) y tiourea (221,5 mg, 2,9 mmol, 1,0 eq) en EtOH (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (30 ml), se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5,0 % en

hexanos como eluyente) para proporcionar 4-(4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (890,9 mg, 2,6 mmol) en forma de sólidos de color amarillo con un 90 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,86-6,87 (m, 4 H), 6,33 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); ESI-MS *m/z* 343,9 (M + H)⁺.

5

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

10

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

15

20

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

25

30

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

35

40

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

45

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

50

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

55

60

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

65

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

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

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

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

4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,4-dimetoxifenil)etanona (14,5 g, 55,8 mmol) y tiourea (4,32 g, 56,7 mmol) en EtOH al 95 % (110 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,4-dimetoxifenil)tiazol-2-amina (10,9 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 62 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,69 (s, 1H), 6,67-6,63 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H).

2-Cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona. A una solución agitada mecánicamente de 1,3,5-trifluorobenceno (6,0 ml, 58 mmol) en dicloroetano (14,0 ml) se añadió gradualmente AlCl₃ (15,5 g, 116 mmol) en un periodo de 15 min con precaución. Se observaron golpes violentos y desprendimiento de HCl gaseoso. La mezcla se calentó cuidadosamente a reflujo, y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (5,5 ml, 69 mmol) en un periodo de 45 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 6,0 h. La solución se enfrió, se vertió cuidadosamente sobre una suspensión de hielo/agua (200 ml) y la solución acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las capas combinadas de éter se lavaron con HCl acuoso al 10 % (2 x 30 ml), NaOH acuoso 1,0 N (3 x 30 ml), y solución salina saturada (25 ml). La solución se secó sobre MgSO₄(s) y se concentró a presión reducida para dar 2-cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona (5,28 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 51 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,79-6,76 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H).

4-(2,4,6-Trifluorofenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona (9,04 g, 43,5 mmol) y tiourea (3,51 g, 46,1 mmol) en EtOH al 95 % (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,4,6-trifluorofenil)tiazol-2-amina (9,71 g) en forma de sólidos de color rosa-blanco con un 97 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26-7,22 (m, 2 H), 7,09 (s, 2 H), 6,77 (s, 1 H).

1-(2,6-Dimetil-4-(fenilamino)fenil)etanona. A una solución de 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)etanona (3,26 g, 20,0 mmol), K₃PO₄ (9,2 g, 40 mmol) y 1-yodobenceno (4,08 g, 20,0 mmol) en DMF (35,0 ml) se añadió CuI (761,8 mg, 40 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un pequeño lecho de tierra de diatomeas. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1-(2,6-dimetil-4-(fenilamino)fenil)etanona en forma de un jarabe de color rojo-pardo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,18 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 239,5 (M + H)⁺.

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

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

3-Cloro-5-metil-fenilamina. Una solución en etanol (75 ml) que contenía 1-cloro-3-metil-5-nitro-benceno (5,0 g, 29 mmol) se mezcló con SnCl₂·2H₂O (32,8 g, 146 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,0 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se redisolvió en NaOH acuoso, se filtró, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄(s), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-cloro-5-metil-fenilamina (4,0 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 97 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,56 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 141,7 (M + H)⁺.

N-(3-Cloro-5-metil-fenil)-acetamida. Se mezclaron anhídrido acético (6,7 ml) y 3-cloro-5-metil-fenilamina (5,0 g, 35 mmol) y se dejaron reposar durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para dar N-(3-cloro-5-metil-fenil)acetamida (5,1 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 79 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H).

N-(4-Acetil-3-cloro-5-metil-fenil)-acetamida. Una solución en seco en CS₂ (30 ml) que contenía N-(3-cloro-5-metil-fenil)acetamida (5,0 g, 27 mmol) y cloruro de acetilo (2,9 ml, 40,8 mmol) se mezcló lentamente con cloruro de aluminio (9,1 g, 68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente, y se dejó reposar durante 4,0 h. El CS₂ se decantó y el jarabe remanente se vertió en HCl en hielo. Los sólidos resultantes se recogieron, se redisolvieron en EtOH, y se decoloraron con carbón activo. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar N-(4-acetil-3-cloro-5-metilfenil)acetamida (5,2 g) en forma de sólidos de color amarillo claro con un 85 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H).

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

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

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

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

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

1H), 4,97 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H).

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

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

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

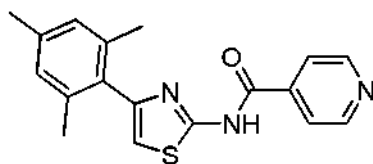
4-(2,6-Dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)tiazol-2-amina. Una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)etanona (7,60 g, 24,9 mmol) y tiourea (1,90 g, 25,0 mmol) en EtOH al 95 % (35,6 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La solución se concentró y se mezcló con agua (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5,0 ml). El precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en tolueno (20 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 4-(2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)tiazol-2-amina (3,28 g) en forma de sólidos de color amarillo con un 47 % de rendimiento: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,26 (s, 6 H).

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

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

Compuestos a modo de ejemplo y datos fisicoquímicos

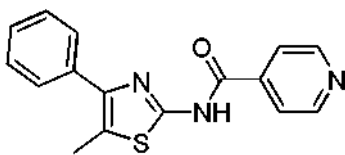
N-(4-Mesiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-1)



N-(4-Mesiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-I

N-(4-Mesiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-I) Rendimiento: 77 %; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,75-8,76 (m, 2 H), 7,96-7,99 (m, 2 H), 6,90-6,92 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 324,0 (M + H)⁺.

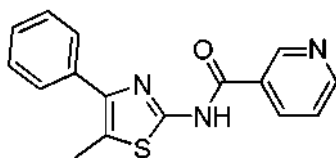
N-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)isonicotinamida (II-2)



N-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-2

***N*-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)isonicotinamida (II-2)** Rendimiento: 77 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,7 (s, 1 H), 8,61-8,62 (m, 2 H), 7,51-7,53 (m, 2 H), 7,41-7,43 (m, 2 H), 7,26-7,30 (m, 2 H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 295,3 (M + H)⁺.

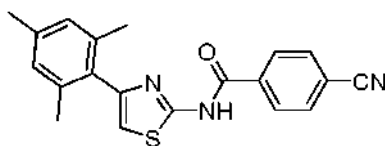
N-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)nicotinamida (II-3)



N-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)nicotinamida
compuesto II-3

***N*-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)nicotinamida (II-3)** Rendimiento: 15 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,7 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,68-8,69 (m, 1 H), 8,06-8,08 (m, 1 H), 7,45-7,47 (m, 2 H), 7,22-7,31 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 295,9 (M + H)⁺.

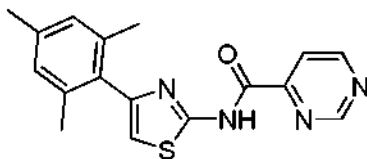
4-Ciano-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)benzamida (II-4)



4-Ciano-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)benzamida
compuesto II-4

4-Ciano-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)benzamida (II-4) Rendimiento: 67 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, 2 H), 8,02 (d, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 348,0 (M + H)⁺.

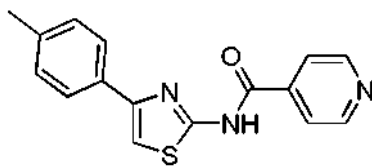
N-(4-mesitiltiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida (II-5)



N-(4-mesitiltiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida
compuesto II-5

***N*-(4-mesitiltiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida (II-5)** Rendimiento: 62 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,15 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 325,1 (M + H)⁺.

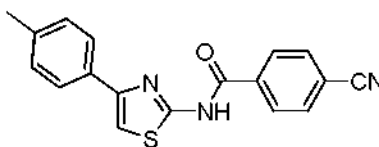
N-(4-*p*-Toliltiazol-2-il)isonicotinamida (II-6)



N-(4-*p*-Toliltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-6

N-(4-*p*-Toliltiazol-2-il)isonicotinamida (II-6) Rendimiento: 8,6 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,65-7,63 (m, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 295,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

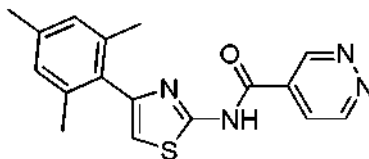
4-Ciano-N-(4-*p*-toliltiazol-2-il)benzamida (II-7)



4-Ciano-N-(4-*p*-toliltiazol-2-il)benzamida
compuesto II-7

4-Ciano-N-(4-*p*-toliltiazol-2-il)benzamida (II-7) Rendimiento: 63 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 317,9 ($\text{M} - \text{H}$) $^+$.

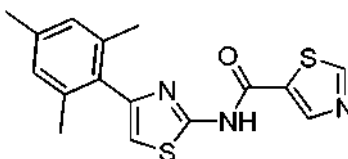
N-(4-Mesitiltiazol-2-il)piridazina-4-carboxamida (II-8)



N-(4-Mesitiltiazol-2-il)piridazina-4-carboxamida
compuesto II-8

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)piridazina-4-carboxamida (II-8) Rendimiento: 62 %; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,72 (s, 1 H), 9,50 (d, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,94 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 324,5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

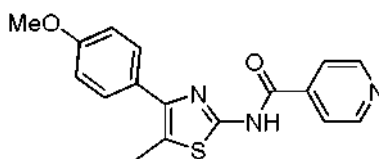
N-(4-mesitiltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (II-9)



N-(4-mesitiltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida
compuesto II-9

N-(4-mesitiltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (II-9) Rendimiento: 40 %; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,36 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 329,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

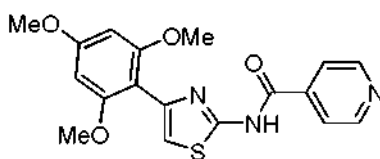
N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-10)



N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-10**

***N*-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-10)** Rendimiento: 12 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,9 (s, 1 H), 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,99-8,00 (m, 2 H), 7,61-7,63 (m, 2 H), 7,02-7,04 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 326,0 (M + H)⁺.

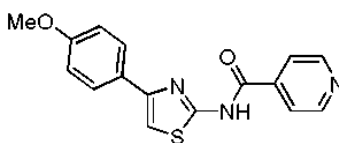
N-(4-(2,4,6-Trimetoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-11)



N-(4-(2,4,6-Trimetoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-11**

***N*-(4-(2,4,6-Trimetoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-11)** Rendimiento: 12 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,0 (s, 1 H), 8,78 (s, 2 H), 7,98-8,00 (m, 3 H), 6,98 (s, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 369,9 (M - H)⁻.

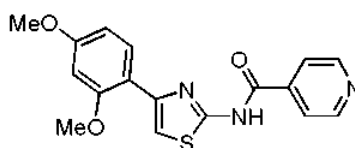
N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-12)



N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-12**

***N*-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-12)** Rendimiento: 50 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,7 (s, 1 H), 8,61-8,62 (m, 2 H), 7,51-7,53 (m, 2 H), 7,41-7,43 (m, 2 H), 7,26-7,30 (m, 2 H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 310,1 (M - H)⁻.

N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-13)

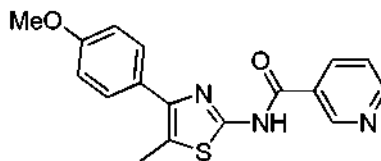


N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-13**

***N*-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-13)** Rendimiento: 10 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,81-8,82 (m, 2 H), 8,00-8,07 (m, 3 H), 7,59 (s, 1 H), 6,64-6,68 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H);

ESI-MS: m/z 340,3 ($M - H$)⁻.

N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)nicotinamida (II-14)

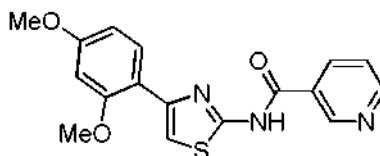


5

N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)nicotinamida
compuesto II-14

10 **N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)nicotinamida (II- 14)** Rendimiento: 74 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (d, 1 H), 8,73-8,72 (m, 1 H), 8,15-8,14 (m, 1 H), 7,42-7,41 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 6,87-6,85 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,51 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 325,3 ($M + H$)⁺.

N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-15)

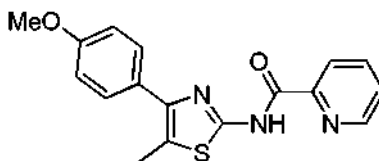


15

N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida
compuesto II-15

20 **N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-15)** Rendimiento: 87 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,82-8,81 (m, 1 H), 8,39-8,36 (m, 1 H), 7,80-7,79 (m, 1 H), 7,48-7,46 (m, 1 H), 7,43-7,39 (m, 1 H), 6,58-6,55 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 341,4 ($M + H$)⁺.

N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)picolinamida (II-16)

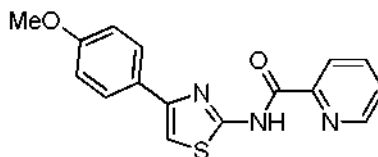


25

N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)picolinamida
compuesto II-16

30 **N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)picolinamida (II-16)** Rendimiento: >99 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1 H), 8,65-8,64 (m, 1 H), 8,30-8,29 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,54-7,53 (m, 1 H), 6,99-6,98 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 325,6 ($M + H$)⁺.

N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-17)

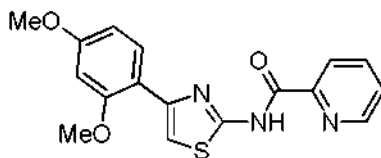


35

N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida
compuesto II-17

***N*-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-17)** Rendimiento: >99 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,98 (s, 1 H), 8,78-8,77 (m, 1 H), 8,19-8,17 (m, 1 H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 2 H), 7,74-7,71 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,00-6,99 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 310,0 (M - H) $^-$.

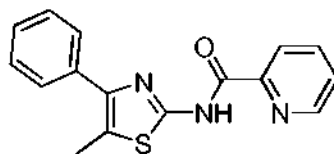
5 *N*-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-18)



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

10 ***N*-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-18)** Rendimiento: 89 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1 H), 8,79-8,78 (m, 1 H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, H), 7,75-7,74 (m, 2 H), 7,61 (s, 1H), 6,68-6,63 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H); ESI MS: m/z 340,3 (M - H) $^-$.

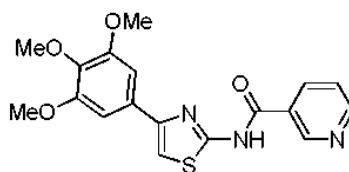
15 *N*-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)picolinamida (II-19)



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

20 ***N*-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)picolinamida (II-19)** Rendimiento 90 %: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1 H), 8,76-8,77 {m, 1 H), 8,18-8,19 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 7,69-7,73 (m, 3 H), 7,45-7,48 (m, 1 H), 7,36-7,38 {m, 1 H), 2,50 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 295,4 (M + H) $^+$.

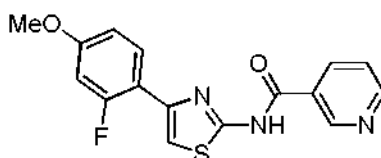
25 *N*-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-20)



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

30 ***N*-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-20)** Rendimiento 78 %: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (d, 1 H), 8,79 (t, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,58-7,60 (m, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 3,85 (s, 6 H), 3,69 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 372,5 (M + H) $^+$.

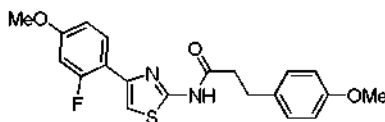
35 *N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-21)



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

***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)nicotinamida (II-21)** Rendimiento 81 %: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, 1 H), 8,80 (t, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H), 7,58-7,60 (m, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 6,90-6,98 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 330,0 ($M + H$) $^+$.

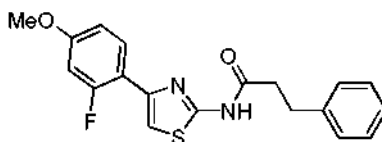
5 *N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (II-22)



N-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida
compuesto **II-22**

10 ***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (II-22)** Rendimiento 53 %: RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 11,01 (s, 1 H), 7,82-7,86 (m, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,63-6,84 (m, 6 H), 3,80 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 2,77 (t, 2 H), 2,29 (t, 3 H); ESI-MS: m/z 387,0 ($M + H$) $^+$.

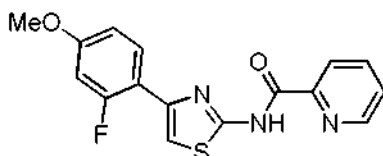
15 *N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-fenilpropanamida (II-23)



N-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-fenilpropanamida
compuesto **II-23**

20 ***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)-3-fenilpropanamida (II-23)** Rendimiento 45 %: RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 10,87 (s, 1 H), 7,83-7,87 (m, 1 H), 7,15-7,27 (m, 5 H), 7,95 (d, 2 H), 6,62-6,73 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,86 (t, 2 H), 2,36 (t, 2 H); ESI-MS: m/z 356,0 ($M + H$) $^+$.

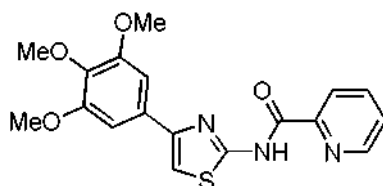
25 *N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida (II-24)



N-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida
compuesto **II-24**

30 ***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida (II-24)** Rendimiento 77 %: RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1 H), 8,79 (d, 2 H), 8,02-8,21 (m, 3 H), 7,74 (t, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 6,90-6,97 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 330,0 ($M + H$) $^+$.

35 *N*-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida (II-25)

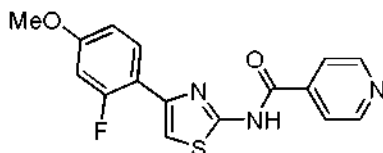


N-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida
compuesto **II-25**

40

***N*-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)thiazol-2-il)picolinamida (II-25)** Rendimiento 75 %: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,11 (t, 1 H), 7,78-7,82 (m, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 3,86 (s, 6 H), 3,69 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 372,0 (M + H)⁺.

5 *N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida II-26

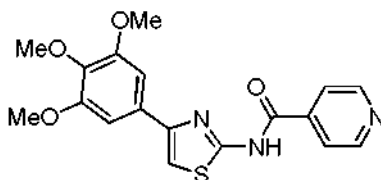


N-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-26

10 ***N*-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida II-26** Rendimiento 84 %: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, 2 H), 7,99-8,03 (m, 3 H), 7,48 (d, 1 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 330,0 (M + H)⁺.

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

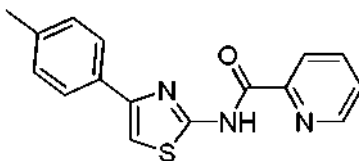
15



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

20 ***N*-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-27)** Rendimiento 82 %: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, 2 H), 8,00-8,01 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 3,85 (s, 6 H), 3,70 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 72,0 (M + H)⁺.

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

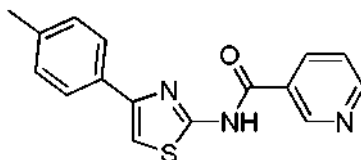


25

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

30 ***N*-(4-*p*-Toliltiazol-2-il)picolinamida (II-28)** Rendimiento: 6,7 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,96 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,33 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 293,7 (M - H)⁻.

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

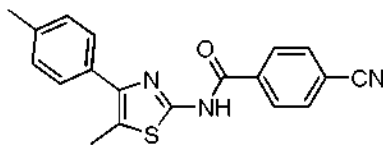


35

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

***N*-(4-*p*-Toliltiazol-2-il)nicotinamida (II-29)** Rendimiento: 83 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,24 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 2,39 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 295,6 (M + H)⁺.

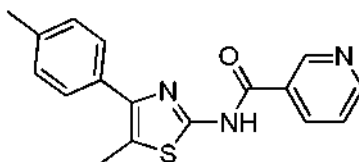
5 4-Ciano-*N*-(5-metil-4-*p*-toliltiazol-2-il)benzamida (II-30)



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

10 **4-Ciano-*N*-(5-metil-4-*p*-toliltiazol-2-il)benzamida (II-30)** Rendimiento: 36 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 332,0 (M - H)⁻.

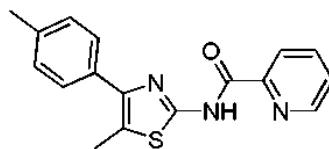
15 *N*-(5-Metil-4-*p*-toliltiazol-2-il)nicotinamida (II-31)



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

20 ***N*-(5-Metil-4-*p*-toliltiazol-2-il)nicotinamida (II-31)** Rendimiento: 56 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1 H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,29-7,21 (m, 3 H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 310,3 (M + H)⁺.

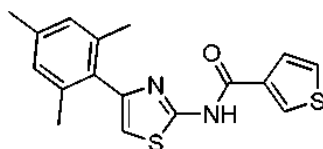
25 *N*-(5-Metil-4-*p*-toliltiazol-2-il)picolinamida (II-32)



N-(5-Metil-4-*p*-toliltiazol-2-il)picolinamida
compuesto II-32

30 ***N*-(5-Metil-4-*p*-toliltiazol-2-il)picolinamida (II-32)** Rendimiento: 79 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,11 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 3 H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 309,0 (M - H)⁻.

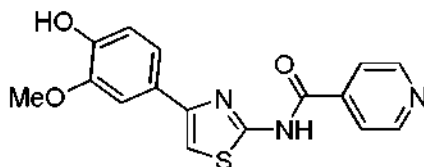
35 *N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida (II-33)



N-(4-Mesitiltiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida
compuesto II-33

***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida (II-33)** Rendimiento: 37 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,59 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,69-7,76 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 327,1 (M - H) $^-$.

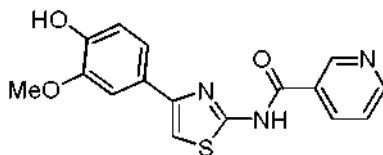
5 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-34)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-34**

10 ***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-34)** Rendimiento: 54 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (d, 2 H), 8,00 (d, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,11 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 327,9 (M + H) $^+$.

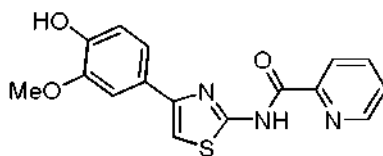
15 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-35)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida
compuesto **II-35**

20 ***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-35)** Rendimiento: 44 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,45-8,48 (m, 1 H), 7,65-7,67 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 328,0 (M + H) $^+$.

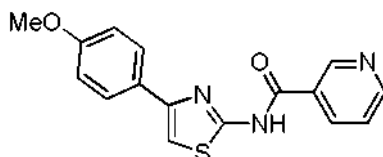
25 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-36)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida
compuesto **II-36**

30 ***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-36)** Rendimiento: 37 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,74-7,75 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 328,1 (M + H) $^+$.

35 *N*-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-37)

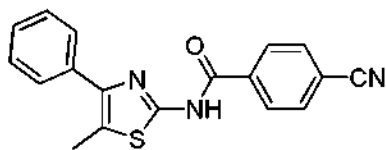


N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida
compuesto **II-37**

40

N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-37) Rendimiento: 94 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,98 (s, 1 H), 9,23 (m, 1 H), 8,80 (m, 1 H), 8,46-8,43 (m, 1 H), 7,90-7,88 (m, 2 H), 7,61-7,56 (m, 1 H), 7,02-7,00 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 310,0 ($M - H$) $^-$.

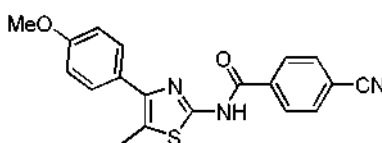
5 4-Ciano-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)benzamida (II-38)



4-Ciano-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)benzamida
compuesto **II-38**

10 **4-Ciano-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)benzamida (II-38)** Rendimiento: 99 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,41-7,40 (m, 2 H), 7,30-7,29 (m, 2 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 320,0 ($M + H$) $^+$.

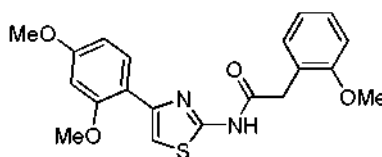
15 4-Ciano-N-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)benzamida (II-39)



4-Ciano-N-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)benzamida
compuesto **II-39**

20 **4-Ciano-N-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)benzamida (II-39)** Rendimiento: 66 %; RMN ^1H (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,18-8,17 (m, 2 H), 7,92-7,90 (m, 2 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,01-7,00 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,50 (s, 2 H); ESI-MS: m/z 349,5 ($M + H$) $^+$.

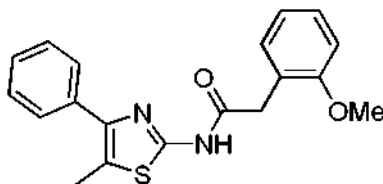
25 N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida (II-40)



N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
compuesto **II-40**

30 **N-(4-(2,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida (II-40)** Rendimiento: 85 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,3 (s, 1 H), 7,99-7,97 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 6,90 (m, 1 H), 6,66-6,61 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,75-3,74 (m, 5 H); ESI-MS: m/z 385,1 ($M + H$) $^+$.

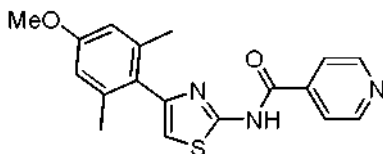
35 2-(2-Metoxifenil)-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)acetamida (II-41)



2-(2-Metoxifenil)-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)acetamida
compuesto **II-41**

2-(2-Metoxifenil)-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)acetamida (II-41) Rendimiento: 76 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1 H), 7,56-7,55 (m, 2 H), 7,43-7,40 (m, 2 H), 7,34-7,33 (m, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 339,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

5 *N*-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-42)

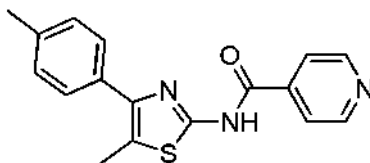


N-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-42**

10

***N*-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-42)** Rendimiento: 69 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,32 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 1,91 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 340,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15 *N*-(5-Metil-4-p-toliltiazol-2-il)isonicotinamida (II-43)

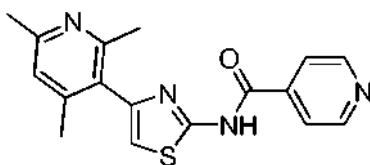


N-(5-Metil-4-p-toliltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-43**

20

***N*-(5-Metil-4-p-toliltiazol-2-il)isonicotinamida (II-43)** Rendimiento: 54 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 309,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

25 *N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-44)

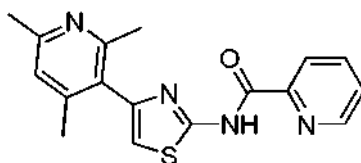


N-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-44**

30

***N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-44)** Rendimiento: 51 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 324,5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

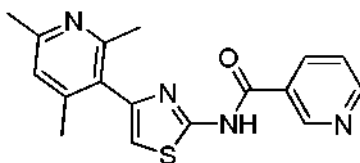
35 *N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)picolinamida II-45



N-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)picolinamida
compuesto **II-45**

***N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)picolinamida (II-45)** Rendimiento: 18 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,22 {s, 1 H}, 8,65 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,54 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 {s, 1 H}, 2,52 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,133 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 325,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

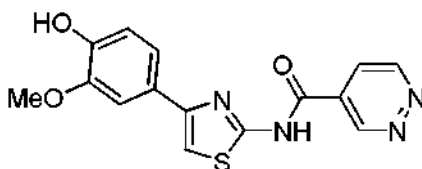
5 *N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)nicotinamida (II-46)



N-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)nicotinamida
compuesto II-46

10 ***N*-(4-(2,4,6-Trimetilpiridin-3-il)tiazol-2-il)nicotinamida (II-46)** Rendimiento: 18 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,11 {s, 1 H}, 8,77 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 6,85 {s, 1 H}, 6,78 (s, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 325,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

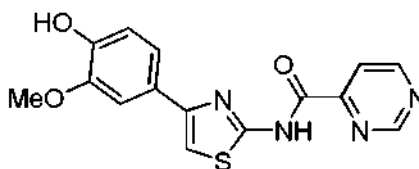
15 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)piridazina-4-carboxamida (II-47)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)piridazina-4-carboxamida
compuesto II-47

20 ***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)piridazina-4-carboxamida (II-47)** Rendimiento: 54 %; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,75 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 8,28-8,30 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,46-7,48 (m, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,12 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 329,4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

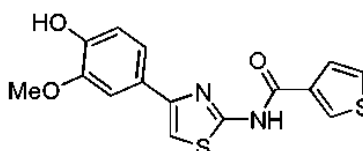
25 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida (II-48)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida
compuesto II-48

30 ***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida (II-48)** Rendimiento: 44 %; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (d, 1 H), 9,19 (d, 1 H), 8,22-8,23 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,45-7,47 (m, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,12 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 328,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

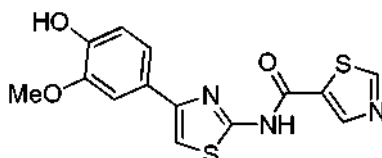
35 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida (II-49)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida
compuesto II-49

***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)tiofeno-3-carboxamida (II-49)** Rendimiento: 37 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, 1 H), 7,73-7,75 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,42-7,44 (m, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,09 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 333,0 (M + H) $^+$.

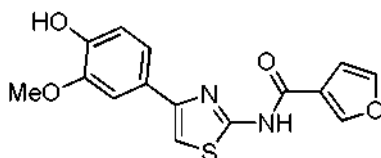
5 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (II-50)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida
compuesto **II-50**

10 ***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (II-50)** Rendimiento: 37 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,11 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 333,9 (M + H) $^+$.

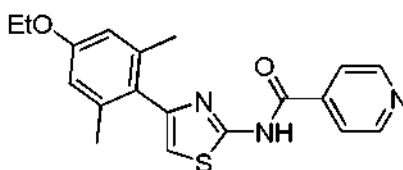
15 *N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)furan-3-carboxamida (II-51)



N-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)furan-3-carboxamida
compuesto **II-51**

20 ***N*-(4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)tiazol-2-il)furan-3-carboxamida (II-51)** Rendimiento: 32 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,41-7,43 (m, 1 H), 7,08-7,18 (m, 4 H), 6,93 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 316,9 (M + H) $^+$.

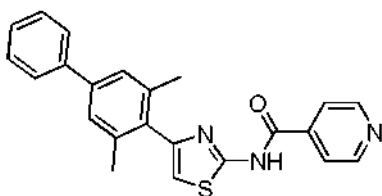
25 *N*-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-52)



N-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-52**

30 ***N*-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-52)** Rendimiento: 88 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,70 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 3,95 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,94 (s, 6 H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); ESI-MS: m/z 353,6 (M + H) $^+$.

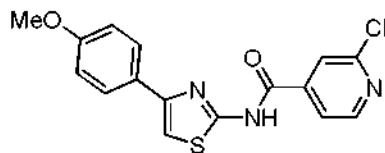
35 *N*-(4-(3,5-Dimetilbifenil-4-il)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-53)



N-(4-(3,5-Dimetilbifenil-4-il)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-53**

***N*-(4-(3,5-Dimetilbifenil-4-il)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-53)** Rendimiento: 78 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (m, 2 H), 7,53-7,44 (m, 5 H), 7,37 (m, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 2,02 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 385,7 (M + H)⁺.

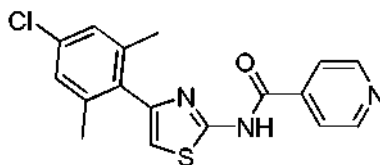
5 2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-54)



2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-54**

10 **2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-54)** Rendimiento: 95 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,34 (m, 1 H), 7,47-7,54 (m, 4 H), 7,11 (s, 1H), 6,79-6,80 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 345,7 (M + H)⁺.

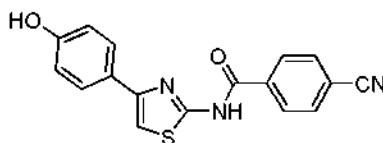
15 *N*-(4-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-55)



N-(4-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-55**

20 ***N*-(4-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-55)** Rendimiento: 89 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 6,81 (m, 3 H), 1,92 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 343,8 (M + H)⁺.

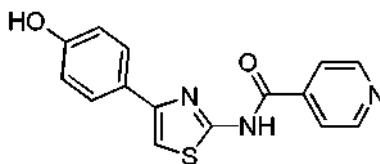
4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxifenil)tiazol-2-il)benzamida (II-56)



4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxifenil)tiazol-2-il)benzamida
compuesto **II-56**

25 **4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxifenil)tiazol-2-il)benzamida (II-56)** Rendimiento: 38 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (d, 2 H), 8,09 (d, 2 H), 7,88 (d, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 7,04-7,08 (m, 3 H); ESI-MS: *m/z* 322,0 (M + H)⁺.

30 *N*-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-57)

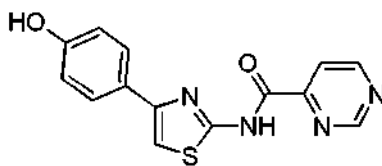


N-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-57**

35 ***N*-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-57)** Rendimiento: 75 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (d, 2 H), 8,01-8,06 (m, 2 H), 7,89 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,05-7,09 (m, 3 H); ESI-MS: *m/z* 297,6 (M + H)⁺.

40

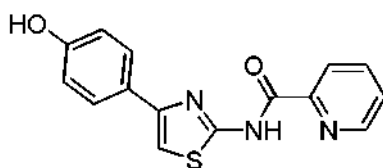
N-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida (II-58)



N-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida
compuesto **II-58**

***N*-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)pirimidina-4-carboxamida (II-58)** Rendimiento: 48 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1 H), 9,18 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,86-7,91 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,06-7,09 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 192,5 (M - 106, aminotiazol).

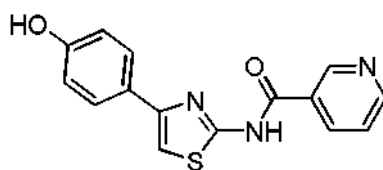
N-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-59)



N-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)picolinamida
compuesto **II-59**

***N*-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)picolinamida (II-59)** Rendimiento: 49 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,07-8,1 (m, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,73-7,75 (m, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,05-7,08 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 297,7 (M + H) $^+$.

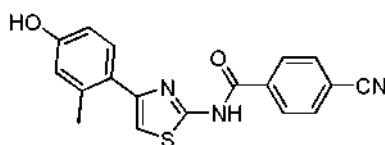
N-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-60)



N-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida
compuesto **II-60**

***N*-(4-(4-Hidroxifenil)tiazol-2-il)nicotinamida (II-60)** Rendimiento: 49 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,26 (d, 1 H), 8,91 (d, 1H), 8,47 (d, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,65-7,67 (m, 1H), 7,32 (d, 2 H), 7,05-7,08 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 297,6 (M + H) $^+$.

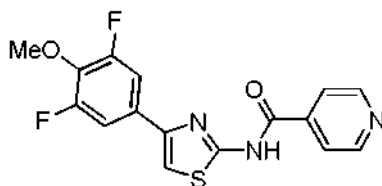
4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxi-2-metilfenil)tiazol-2-il)benzamida (II-61)



4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxi-2-metilfenil)tiazol-2-il)benzamida
compuesto **II-61**

4-Ciano-*N*-(4-(4-hidroxi-2-metilfenil)tiazol-2-il)benzamida (II-61) Rendimiento: 48 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,30 (m, 2 H), 8,04-8,11 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 7,00-7,20 (m, 4 H), 6,67 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 335,7 (M + H) $^+$.

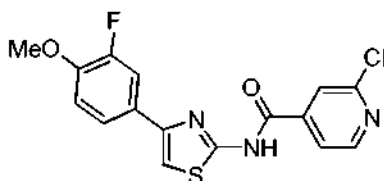
N-(4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-62)



N-(4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-62**

***N*-(4-(3,5-Difluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-62)** Rendimiento: 67 %; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 13,10 (s, 1 H), 8,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 8,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,70-7,72 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H); ESI-MS *m/z* 348,0 (M + H)⁺.

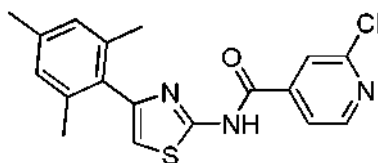
2-Cloro-*N*-(4-(3-fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-63)



2-Cloro-*N*-(4-(3-fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-63**

2-Cloro-*N*-(4-(3-fluoro-4-metoxifenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-63) Rendimiento: 83 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,52-8,53 (m, 1 H), 7,69-7,70 (m, 1 H), 7,59-7,60 (m, 1 H), 7,28-7,47 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,93-6,97 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 363,7 (M + H)⁺.

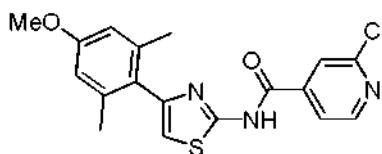
2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-64)



2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-64**

2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-64) Rendimiento: 87 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49-8,50 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,72 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,97 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 357,7 (M + H)⁺.

2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-65)

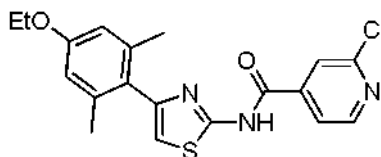


2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-65**

2-Cloro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-65) Rendimiento: 63 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,60-8,61 (m, 1 H), 7,91-7,96 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,58 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z*

373,9 (M + H)⁺.

2-Cloro-*N*-(4-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-66)

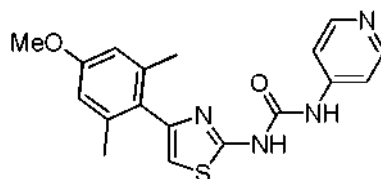


5

2-Cloro-*N*-(4-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-66**

10 **2-Cloro-*N*-(4-(4-etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-66)** Rendimiento: 95 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,53-8,54 (m, 1 H), 7,74-7,84 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,48 (m, 2 H), 3,98-4,02 (m, 2 H), 2,01 (s, 6 H), 1,41-1,44 (m, 3 H); ESI-MS: *m/z* 387,9 (M + H)⁺.

1-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(piridin-4-il)urea (II-67)

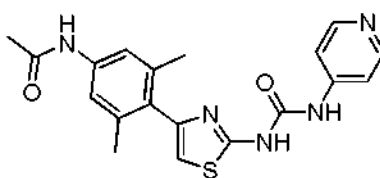


15

1-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(piridin-4-il)urea
compuesto **II-67**

20 **1-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(piridin-4-il)urea (II-67)** Rendimiento: 40 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1 H), 8,54 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 7,94 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,74 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 354,8 (M + H)⁺.

N-(3,5-Dimetil-4-(2-(3-piridin-4-ilureido)tiazol-4-il)fenil)acetamida (II-68)

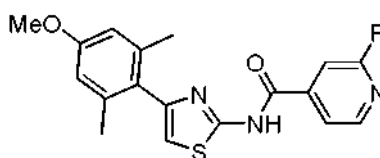


25

N-(3,5-Dimetil-4-(2-(3-piridin-4-ilureido)tiazol-4-il)fenil)acetamida
compuesto **II-68**

30 ***N*-(3,5-Dimetil-4-(2-(3-piridin-4-ilureido)tiazol-4-il)fenil)acetamida (II-68)** Rendimiento: 73 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 7,32 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 2,04 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 381,8 (M + H)⁺.

2-Fluoro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-69)

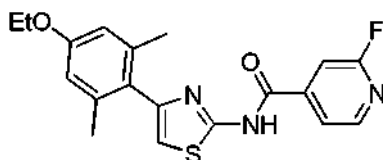


35

2-Fluoro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-69**

2-Fluoro-*N*-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-69) Rendimiento: 68 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,36-8,38 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,48 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 357,5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

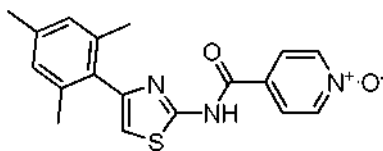
5 *N*-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoroisonicotinamida (II-70)



N-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoroisonicotinamida
compuesto **II-70**

10 ***N*-(4-(4-Etoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoroisonicotinamida (II-70)** Rendimiento: 94 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39-8,40 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,50 (s, 2 H), 3,98-4,01 (c, 2 H), 2,05 (s, 6 H), 1,42-1,44 (t, 3 H); ESI-MS: m/z 371,8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

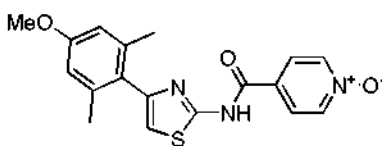
15 1-Óxido de 4-(4-mesitiltiazol-2-ilcarbamoil)piridina (II-71)



1-Óxido de 4-(4-mesitiltiazol-2-ilcarbamoil)piridina
compuesto **II-71**

20 **1-Óxido de 4-(4-mesitiltiazol-2-ilcarbamoil)piridina (II-71)** Rendimiento: 75 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,15-8,16 (d, 2 H), 7,78-7,79 (d, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 340,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

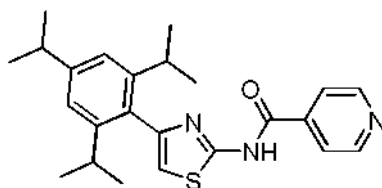
25 1-Óxido de 4-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridina (II-72)



1-Óxido de 4-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridina
compuesto **II-72**

30 **1-Óxido de 4-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridina (II-72)** Rendimiento: 43 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 2 H), 8,04 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 355,8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

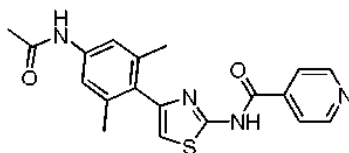
35 *N*-(4-(2,4,6-Triisopropilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-73)



N-(4-(2,4,6-Triisopropilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-73**

***N*-(4-(2,4,6-Triisopropilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-73)** Rendimiento: 62 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,06 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 2,64 (m, 2 H), 1,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 12 H); ESI-MS: m/z 407,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

5 *N*-(4-(4-Acetamido-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-74)

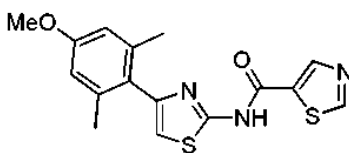


N-(4-(4-Acetamido-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-74

10

***N*-(4-(4-Acetamido-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-74)** Rendimiento: 39 %; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,03 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 8,80 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,34 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 2,06 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 385,7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15 *N*-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)thiazol-5-carboxamida (II-75)

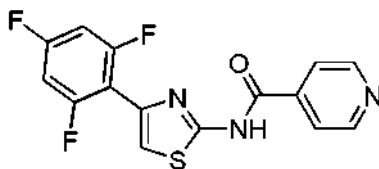


N-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)thiazol-5-carboxamida
compuesto II-75

20

***N*-(4-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)thiazol-5-carboxamida (II-75)** Rendimiento: 18 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 345,6 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

25 *N*-(4-(2,4,6-Trifluorofenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-76)

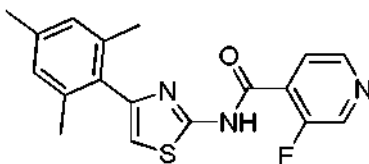


N-(4-(2,4,6-Trifluorofenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-76

30

***N*-(4-(2,4,6-Trifluorofenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-76)** Rendimiento: 46 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,78-8,79 (m, 2 H), 7,73-7,74 (m, 2 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 6,76-6,79 (m, 1 H), 6,67-6,70 (m, 2 H); ESI-MS: m/z 335,5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

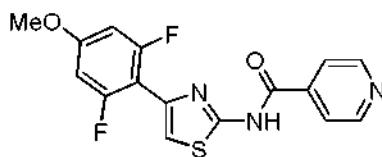
35 3-Fluoro-*N*-(4-mesiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-77)



3-Fluoro-*N*-(4-mesiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-77

3-Fluoro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-77) Rendimiento: 23 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,32 (s, 1 H), 8,57 (m, 2 H), 7,80 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,96 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 341,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

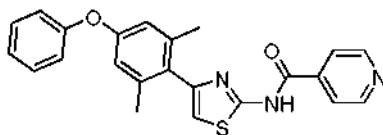
5 *N*-(4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-78)



N-(4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-78**

10 ***N*-(4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-78)** Rendimiento: 49 %; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,13 (s, 1 H), 8,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 8,00 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 6,86-6,88 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 348,7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

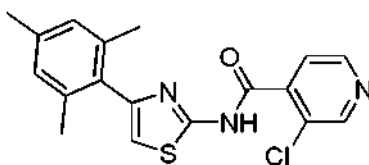
15 *N*-(4-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-79)



N-(4-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-79**

20 ***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-79)** Rendimiento: 30 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,78 (s, 2 H), 2,07 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 401,8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

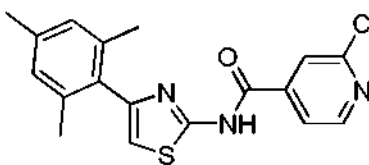
25 3-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-80)



3-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-80**

30 **3-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-80)** Rendimiento: 21 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1 H), 8,59-8,60 (m, 1 H), 7,54-7,55 (m, 1 H), 6,81-6,83 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 357,8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

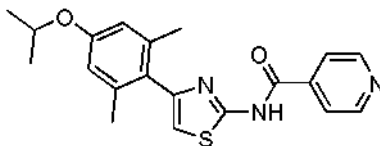
35 2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-81)



2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-81**

2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-81) Rendimiento: 42 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63-8,64 (m, 1H), 8,11 (s, 1 H), 7,98-7,99 (m, 1H), 7,12 (s, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 357,9 (M + H) $^+$.

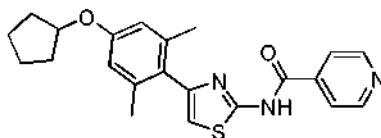
5 *N*-(4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-82)



N-(4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-82**

10 ***N*-(4-(4-Isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-82)** Rendimiento: 80 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,30 (s, 2 H), 4,43 (m, 1 H), 1,89 (s, 6 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H); ESI-MS: m/z 368,1 (M + H) $^+$.

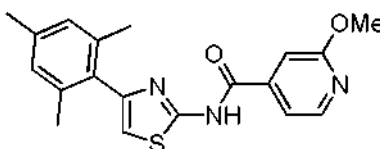
15 *N*-(4-(4-(Ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-85)



N-(4-(4-(Ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-85**

20 ***N*-(4-(4-(Ciclopentiloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-85)** Rendimiento: 62 %; RMN ^1H (500 Hz, CDCl $_3$) δ 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 4,68 (m, 1 H), 1,95 (s, 6 H), 1,80-1,92 (m, 6 H), 0,85 (m, 2 H); ESI-MS: m/z 394,1 (M + H) $^+$.

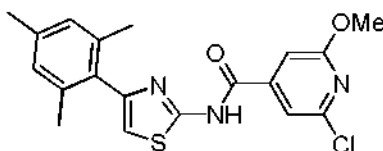
25 *N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-metoxiisonicotinamida (II-86)



N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-metoxiisonicotinamida
compuesto **II-86**

30 ***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-metoxiisonicotinamida (II-86)** Rendimiento: 40 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,38-8,39 (m, 1 H), 7,55-7,56 (m, 1 H), 7,41 (s, 1H), 6,91-6,93 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 5,30 (s, 1H), 4,00 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 355,0 (M + H) $^+$.

35 2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)-6-metoxiisonicotinamida (II-87)

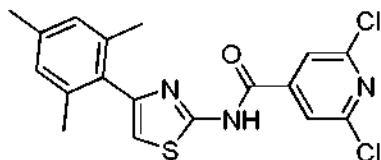


2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)-6-metoxiisonicotinamida
compuesto **II-87**

40

2-Cloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)-6-metoxiisonicotinamida (II-87) Rendimiento: 63 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,98 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 387,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

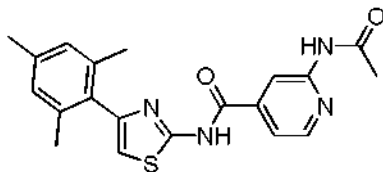
5 2,6-Dicloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-88)



2,6-Dicloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-88**

10 **2,6-Dicloro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-88)** Rendimiento: 70 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 2 H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,94 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 392,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

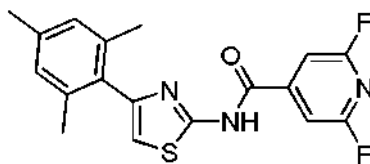
15 2-Acetamido-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-89)



2-Acetamido-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-89**

20 **2-Acetamido-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-89)** Rendimiento: 61 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1 H), 8,37 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1 H), 6,91 (s, 2 H), 6,80 (s, 1H), 2,30 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 381,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

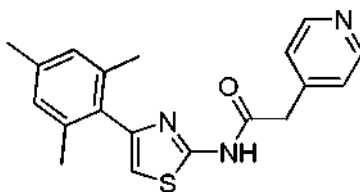
25 2,6-Difluoro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-90)



2,6-Difluoro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-90**

30 **2,6-Difluoro-*N*-(4-mesitiltiazol-2-il)isonicotinamida (II-90)** Rendimiento: 67 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (s, 2 H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,91 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 360,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)acetamida (II-93)

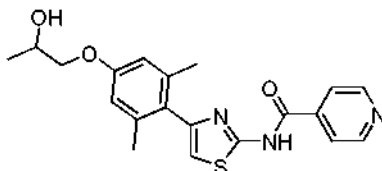


N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)acetamida
compuesto **II-93**

35

***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)acetamida (II-93)** Rendimiento: 65 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52-8,53 (m, 2 H), 7,35-7,36 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,02 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 338,1 (M + H) $^+$.

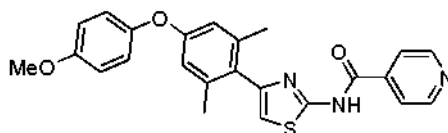
5 *N*-(4-(4-(2-Hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-94)



N-(4-(4-(2-Hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-94**

10 ***N*-(4-(4-(2-Hidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-94)** Rendimiento: 4,0 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,80 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 4,19-4,25 (s, 1 H), 4,10-4,15 (m, 1 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,82 (m, 1 H), 2,05 (s, 6 H), 1,28 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 384,7 (M + H) $^+$.

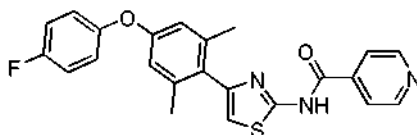
15 *N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-95)



N-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-95**

20 ***N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-95)** Rendimiento: 95 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,73 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 6,90-6,96 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 6,45 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 1,92 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 431,7 (M + H) $^+$.

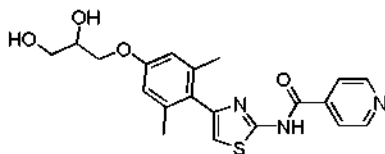
25 *N*-(4-(4-(4-Fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-96)



N-(4-(4-(4-Fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-96**

30 ***N*-(4-(4-(4-Fluorofenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-96)** Rendimiento: 17 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,72 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 6,94 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 1,92 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 420,2 (M + H) $^+$.

35 *N*-(4-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-97)

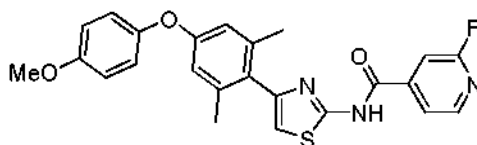


N-(4-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-97**

40

***N*-(4-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-97)** Rendimiento: 12 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,98 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 4,95-4,96 (m, 1 H), 4,68-4,69 (m, 1 H), 3,97-3,98 (m, 1 H), 3,84-3,85 (m, 1 H), 3,78-3,79 (m, 1 H), 2,06 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 400,7 ($M + H$) $^+$.

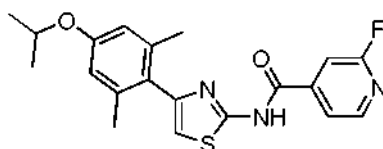
2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-98)



2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-98

2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-98) Rendimiento: 70 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,38-8,40 (m, 1 H), 7,66-7,67 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 6,98-7,00 (m, 2 H), 6,91-6,93 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,0 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 450,0 ($M + H$) $^+$.

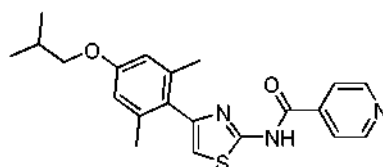
2-Fluoro-*N*-(4-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-99)



2-Fluoro-*N*-(4-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-99

2-Fluoro-*N*-(4-(4-isopropoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-99) Rendimiento: 83 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,40 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,84 (s, 1H), 6,53 (s, 2 H), 4,52-4,56 (m, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 385,8 ($M + H$) $^+$.

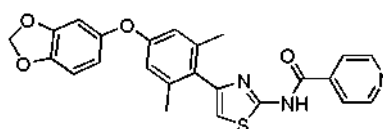
N-(4-(4-Isobutoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-100)



N-(4-(4-Isobutoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-100

***N*-(4-(4-Isobutoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-100)** Rendimiento: 99 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,68 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,77 (s, 1H), 6,33 (s, 2 H), 3,62 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,91 (s, 6 H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6 H); ESI-MS: m/z 381,1 ($M + H$) $^+$.

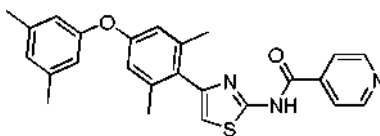
N-(4-(4-(Benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-101)



N-(4-(4-(Benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-101

***N*-(4-(4-(Benzo(d)(1,3)dioxol-5-iloxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-101)** Rendimiento: 92 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,43-6,52 (m, 4 H), 6,00 (s, 2 H), 1,93 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 445,9 (M + H)⁺.

5 ***N*-(4-(4-(3,5-Dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-102)**

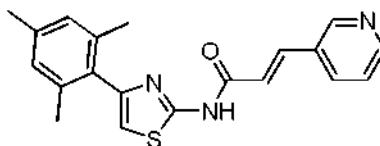


N-(4-(4-(3,5-Dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-102**

10 ***N*-(4-(4-(3,5-Dimetilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-102)** Rendimiento: 94 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 6,61 (s, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 2,02 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 429,8 (M + H)⁺.

(*E*)-*N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-il)acrilamida (II-103)

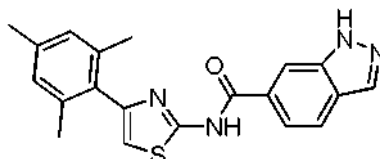
15



(*E*)-*N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-il)acrilamida
compuesto **II-103**

20 **(*E*)-*N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-il)acrilamida (II-103)** Rendimiento: 34 % de rendimiento; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,48 (s, 1 H), 8,82-8,83 (m, 1 H), 8,60-8,61 (m, 1 H), 8,04-8,05 (m, 1 H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 350,7 (M + H)⁺.

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida (II-104)

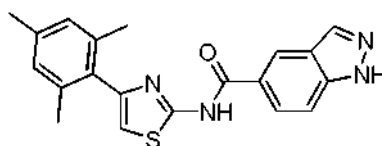


25

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida
compuesto **II-104**

30 ***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida (II-104)** Rendimiento: 25 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,87-7,88 (m, 1 H), 7,72-7,83 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 363,9 (M + H)⁺.

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (II-105)



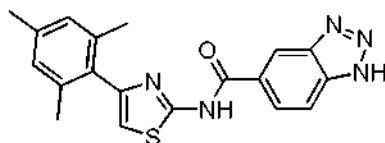
35

N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida
compuesto **II-105**

***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-indazol-5-carboxamida (II-105)** Rendimiento: 38 %, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,93 (s, 2

H), 2,36 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 363,9 (M + H)⁺.

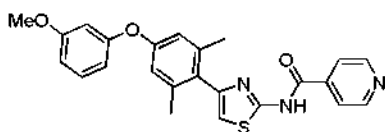
N-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-benzo(*d*)(1,2,3)triazol-5-carboxamida (II-106)



5 *N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-benzo(*d*)(1,2,3)triazol-5-carboxamida
compuesto **II-106**

10 ***N*-(4-Mesitiltiazol-2-il)-1*H*-benzo(*d*)(1,2,3)triazol-5-carboxamida (II-106)** Rendimiento: 41 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 364,9 (M + H)⁺.

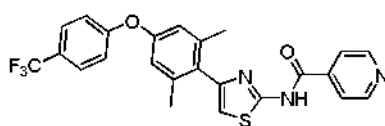
N-(4-(4-(3-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida(II-107)



15 *N*-(4-(4-(3-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-107**

20 ***N*-(4-(4-(3-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-107)** Rendimiento: 51 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,69 (m, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,51 (m, 2 H), 6,47 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 1,94 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 431,6 (M + H)⁺.

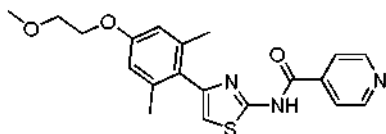
N-(4-(2,6-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-108)



25 *N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-108**

30 ***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-108)** Rendimiento: 87 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (m, 2 H), 7,64 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 1,98 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 469,7 (M + H)⁺.

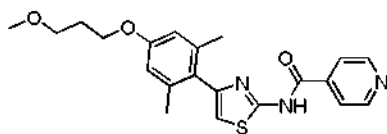
N-(4-(4-(2-Metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-109)



35 *N*-(4-(4-(2-Metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto **II-109**

40 ***N*-(4-(4-(2-Metoxietoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-109)** Rendimiento: 19 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79-8,80 (m, 12 H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 4,08-4,10 (m, 2 H), 3,65-3,66 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 384,6 (M + H)⁺.

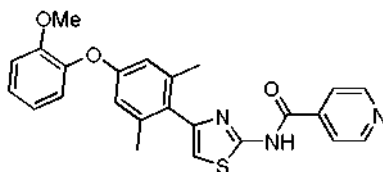
N-(4-(4-(3-Metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-110)



N-(4-(4-(3-Metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-110

***N*-(4-(4-(3-Metoxipropoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-110)** Rendimiento: 58 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78-8,79 (m, 2 H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 4,00-4,02 (m, 2 H), 3,46-3,48 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H), 1,93-1,95 (m, 2 H); ESI-MS: *m/z* 398,8 (M + H)⁺.

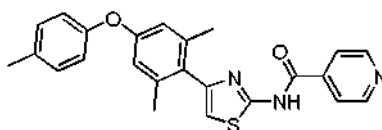
N-(4-(4-(2-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-111)



N-(4-(4-(2-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-111

***N*-(4-(4-(2-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-111)** Rendimiento: 85 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,16-7,21 (m, 3 H), 6,99-7,06 (m, 2 H), 6,59 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 431,5 (M + H)⁺.

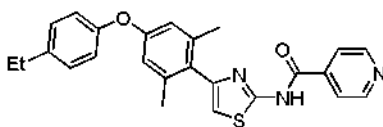
N-(4-(2,6-Dimetil-4-(*p*-toliloxi)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-112)



N-(4-(2,6-Dimetil-4-(*p*-toliloxi)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-112

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(*p*-toliloxi)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-112)** Rendimiento: 89 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,98-7,99 (m, 2 H), 7,18-7,22 (m, 3 H), 6,94-6,95 (m, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,06 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 414,9 (M - H)⁻.

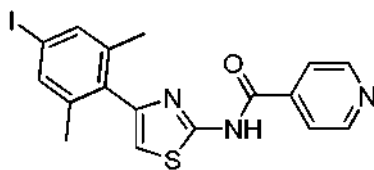
N-(4-(4-(4-Etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-113)



N-(4-(4-(4-Etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-113

***N*-(4-(4-(4-Etilfenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-113)** Rendimiento: 91 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 8,67 (m, 2 H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 1,98 (s, 6 H), 1,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H); ESI-MS: *m/z* 429,6 (M + H)⁺.

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

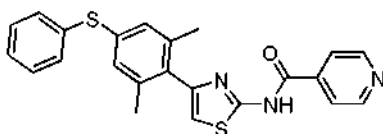


N-(4-(4-Yodo-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-114

5

***N*-(4-(4-Yodo-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-114)** Rendimiento: 61 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,11 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 1,84 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 435,6 (M + H)⁺.

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

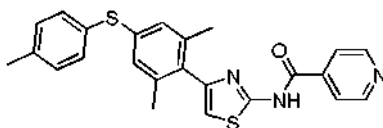


N-(4-(2,6-Dimetil-4-(feniltio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-115

15

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(feniltio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-115)** Rendimiento: 63 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 7,98 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 7,38-7,40 (m, 2 H), 7,31-7,35 (m, 3 H), 7,11 (s, 3 H), 2,07 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 418,8 (M + H)⁺.

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

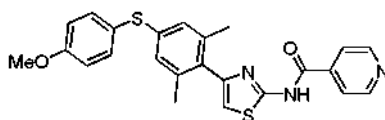


N-(4-(2,6-Dimetil-4-(p-toliltio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-116

25

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(p-toliltio)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-116)** Rendimiento: 84 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 7,98 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,04 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 432,5 (M + H)⁺.

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



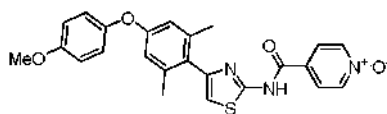
N-(4-(4-(4-Metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-117

35

***N*-(4-(4-(4-Metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-117)** Rendimiento: 64 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 7,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,02 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 448,1 (M + H)⁺.

40

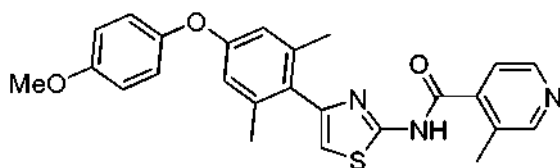
1-Óxido de 4-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridina (II-120)



1-Óxido de 4-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridina
compuesto **II-120**

1-Óxido de 4-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piridina (II-120) Rendimiento: 69 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46-8,48 (m, 1 H), 8,39-8,43 (m, 2 H), 8,32-8,33 (m, 1 H), 7,02-7,05 (m, 2 H), 6,93-6,95 (m, 3 H), 6,70 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 447,8 (M + H)⁺.

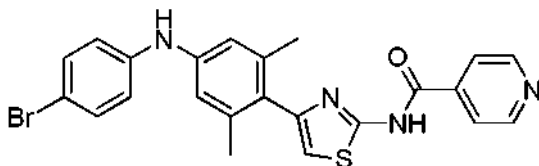
N-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-metilisonicotinamida (II-121)



N-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-metilisonicotinamida
compuesto **II-121**

***N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-metilisonicotinamida (II-121)** Rendimiento: 62 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,8 (s, 1 H), 8,54-8,58 (m, 2 H), 7,55-7,56 (m, 1 H), 7,14 (s, 1H), 6,96-7,03 (m, 4 H), 6,67 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 445,7 (M + H)⁺.

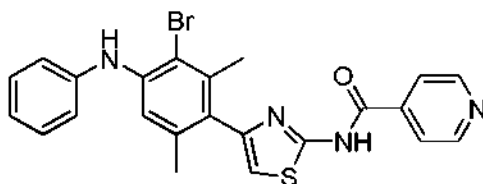
N-(4-(4-(4-Bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-122)



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

***N*-(4-(4-(4-Bromofenilamino)-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-122)** Rendimiento: 60 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 2,05 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 479,2 (M + H)⁺.

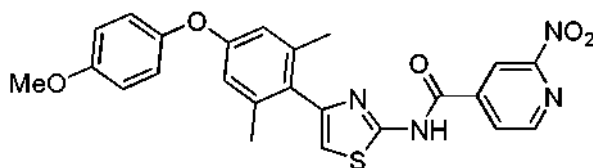
N-(4-(3-Bromo-2,6-dimetil-4-(fenilamino)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-123)



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

***N*-(4-(3-Bromo-2,6-dimetil-4-(fenilamino)fenil)tiazol-2-il)isonicotinamida (II-123)** Rendimiento: 58 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 8,02 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 2,04 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 479,3 (M + H)⁺.

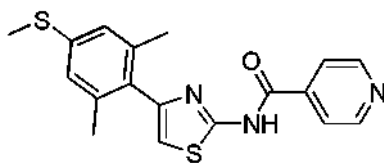
N-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)-2-nitroisonicotinamida (II-124)



N-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)-2-nitroisonicotinamida
compuesto II-124

***N*-(4-(4-(4-Metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)-2-nitroisonicotinamida (II-124)** Rendimiento: 94 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1 H), 8,71-8,72 (m, 1 H), 8,39-8,40 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 2 H), 6,96-6,99 (m, 2 H), 6,64-6,67 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 2,03 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 476,8 (M + H) $^+$.

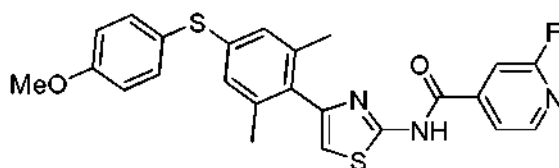
N-(4-(2,6-Dimetil-4-(metiltio)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-125)



N-(4-(2,6-Dimetil-4-(metiltio)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-125

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(metiltio)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-125)** Rendimiento: 94 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,66-8,68 (m, 2 H), 7,49-7,50 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,87 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 355,6 (M + H) $^+$.

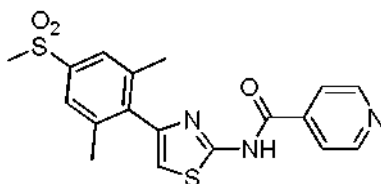
2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-126)



2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-126

2-Fluoro-*N*-(4-(4-(4-metoxifeniltio)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-126) Rendimiento: 65 %; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,1 (s, 1 H), 8,46-8,47 (m, 1H), 7,93-7,94 (m, 1 H), 7,78 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,01-7,03 (m, 2 H), 6,91 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,02 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 465,4 (M + H) $^+$.

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

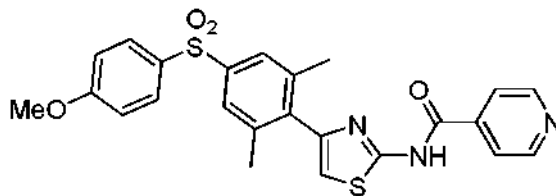


N-(4-(2,6-Dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida
compuesto II-127

***N*-(4-(2,6-Dimetil-4-(metilsulfonil)fenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-127)** Rendimiento: 39 %; RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 8,80-8,81 (m, 2 H), 7,98-8,00 (m, 2 H), 7,70 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 3,30 (s, 1 H), 2,20 (s, 6 H); ESI-MS: m/z

387,6 (M + H)⁺.

N-(4-(4-(4-Metoxifenilsulfonyl)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-129)



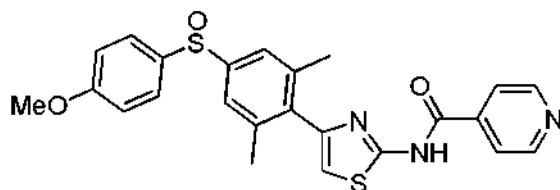
5

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

***N*-(4-(4-(4-Metoxifenilsulfonyl)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-129)** Rendimiento: 61 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (s, 2 H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,69 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,16 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 480,6 (M + H)⁺.

10

N-(4-(4-(4-Metoxifenilsulfinil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-130)



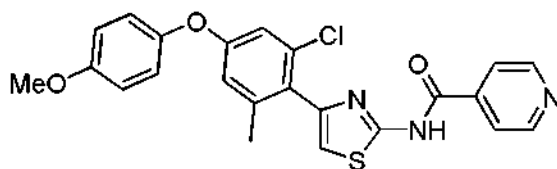
15

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

***N*-(4-(4-(4-Metoxifenilsulfinil)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-130)** Rendimiento: 43 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,1 (s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,42 (s, 2 H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 464,7 (M + H)⁺.

20

N-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-131)



25

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

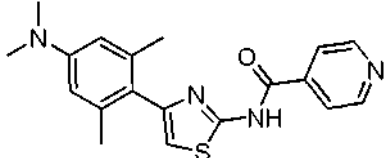
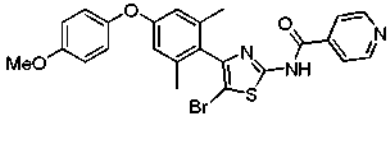
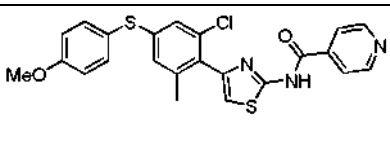
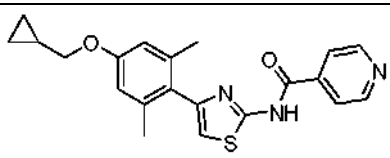
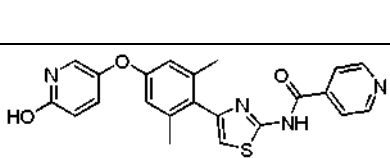
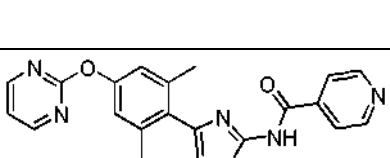
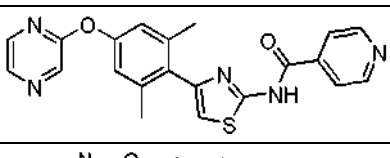
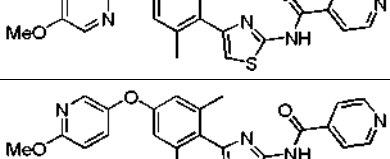
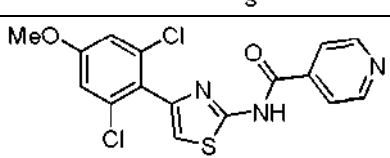
***N*-(4-(4-(4-metoxifenoxi)-2,6-dimetilfenil)thiazol-2-il)isonicotinamida (II-131)** Rendimiento: 24 %; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 2 H), 7,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 6,92 (m, 3 H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 2,3, 1H), 3,83 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 452,4 (M + H)⁺.

30

Compuestos a modo de ejemplo y actividad inhibidora

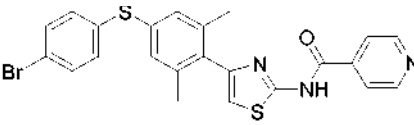
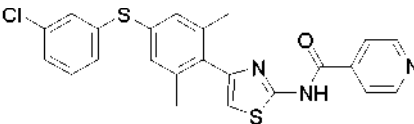
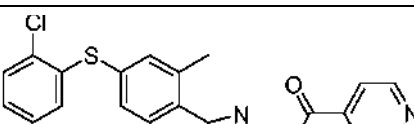
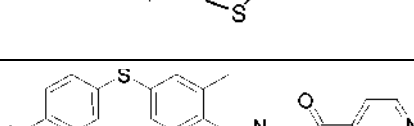
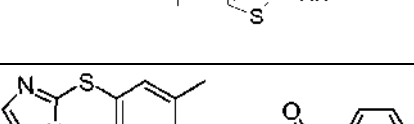
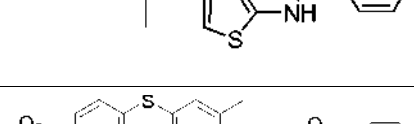
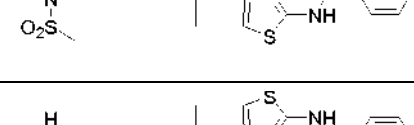
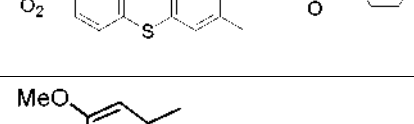
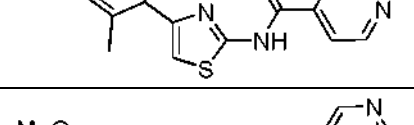
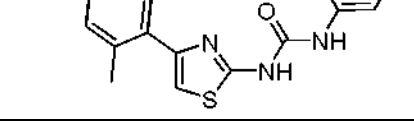
La siguiente Tabla 1 enumera resultados a modo de ejemplo para compuestos seleccionados que ilustran la actividad antiproliferativa en células cancerígenas seleccionadas usando la exposición de las células en medio de crecimiento con los compuestos como se indica. El efecto antiproliferativo se expresa como los valores de CI₅₀ en concentración final nanomolar. Los compuestos cubiertos por las reivindicaciones están marcados con un asterisco (*).

40

N.º	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
1		251,4	86,7	167,0	144,0
2		659,9	273,2	594,0	484,0
3		26,9	23,4	27,0	28,2
4		280,7	206,5	245,0	157,0
5		903,0	562,6	1007,0	1242,0
6		1020,0	366,1	661,0	713,0
7		216,9	92,0	191,0	161,0
8		129,6	71,8	85,4	120,9
9		81,6	39,1	48,4	65,8
10		4427,0	633,2	6548,0	2332,0

N.º	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
11*		33,4	38,2	52,4	47,4
12		9,1	9,9	11,6	14,1
13		374,9	246,6	1024,0	386,3
14		2986,8	3686,0	9431,0	6352,0
15*		25,6	24,4	24,9	33,7
16		80,1	59,2	69,7	80,7
17*		11,0	10,1	13,7	8,2
18		40,6	43,7	49,4	40,8
19* (110 078)		35,6	37,6	60,1	32,0
20 (110 079)		10,9	14,1	10,4	7,5
21		16,6	20,6	22,3	14,1
22 (110 091)		15,1	12,0	20,5	13,4
23		> 10.000	> 10.000	> 10.000	> 10.000
24		73,8	147,8	157,7	180,8

N.º	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
25* (110 093)		15,5	14,7	18,4	24,1
26		84,8	64,4	132,1	99,4
27 (110 095)		21,1	18,0	19,1	35,1
28		32,8	59,2	74,5	123,7
29		8,3	11,7	16,6	21,9
30		108,2	106,6	142,9	269,6
31		957,4	634,8	1001,5	1115,5
32		1118,5	733,9	1284,0	1700,5
33		57,1	28,3	73,0	49,4
34		301,5	89,4	279,4	183,5
35		43,8	26,1	95,8	46,9
36		24,5	18,9	62,4	44,3

N.º	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
37		243,4	62,5	226,5	147,8
38		500,5	128,4	352,4	196,6
39		211,0	36,2	73,9	55,9
40		585,4	93,5	123,5	199,8
41		61,5	31,1	62,9	86,1
42		166,6	59,3	120,7	76,6
43		66,4	26,6	49,4	53,1
44		99,5	171,6	150,0	160,0
45		> 10.000	486,5	614,6	628,1
46		162,0	52,0	120,0	96,0

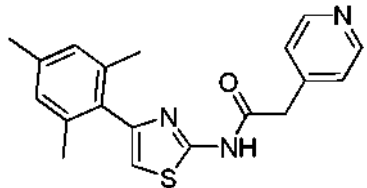
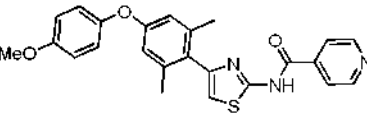
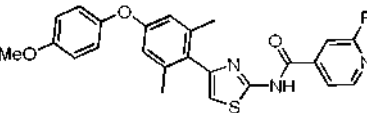
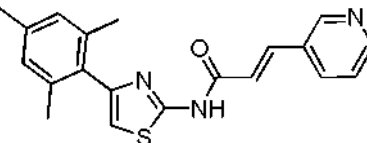
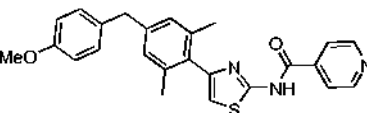
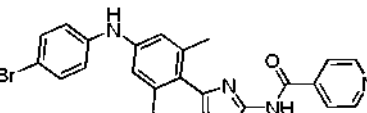
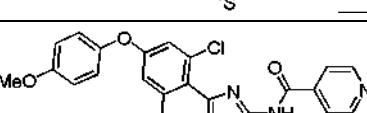
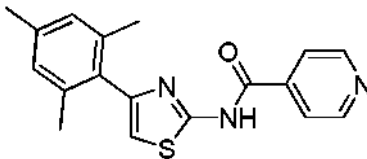
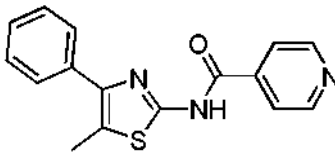
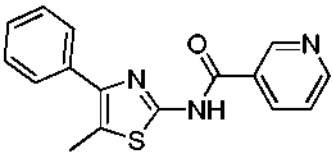
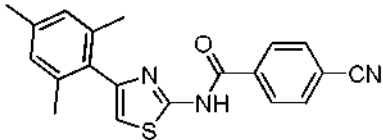
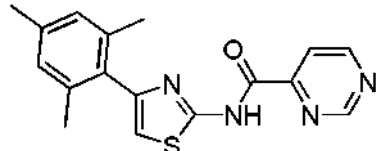
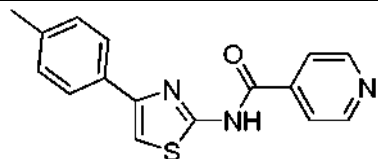
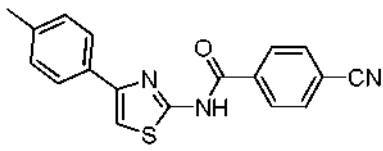
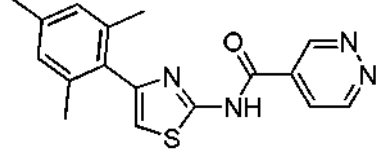
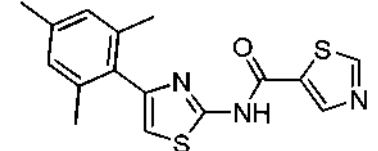
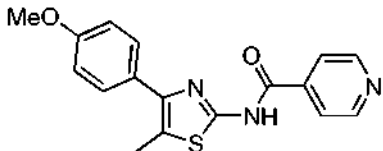
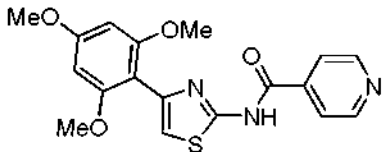
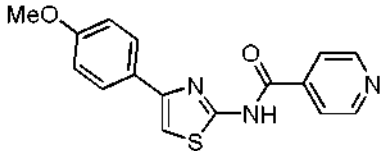
N.º	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
47		619,0	382,0	304,0	312,0
48		48,6	34,9	37,0	32,0
49		42,7	16,3	40,0	20,0
50		> 10.000	2,480	2,169	1,113
51		72,0	33,0	66,0	49,0
52		2.131	362,0	1.220,0	717,0
53		64,8	42,4	53,0	39,0

Tabla 1

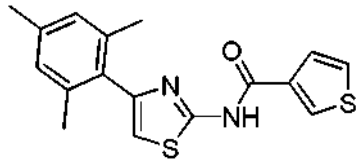
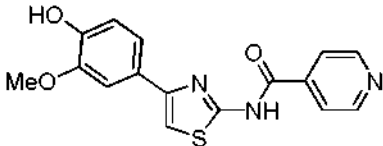
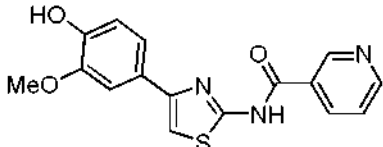
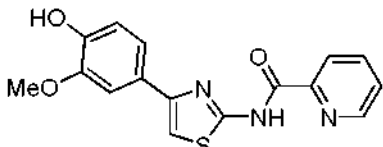
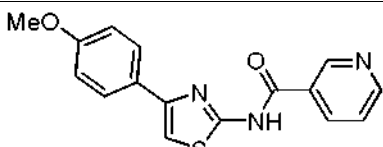
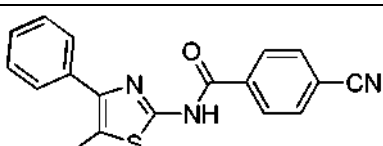
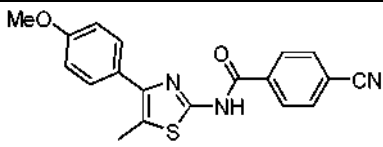
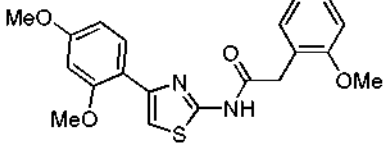
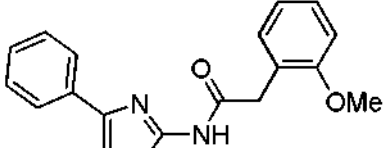
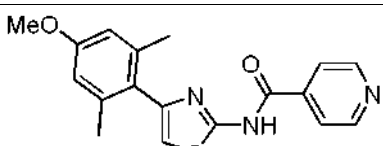
5 La siguiente Tabla 2 enumera resultados a modo de ejemplo para compuestos seleccionados adicionales que ilustran la actividad antiproliferativa en células cancerígenas seleccionadas usando la exposición de las células en medio de crecimiento con los compuestos como se indica. El efecto antiproliferativo se expresa como los valores de CI₅₀ en concentración final nanomolar.

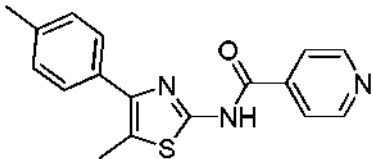
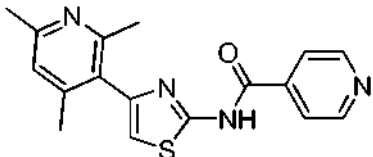
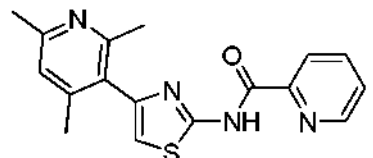
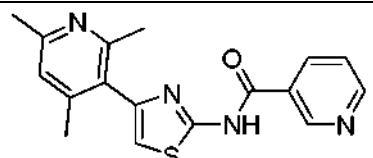
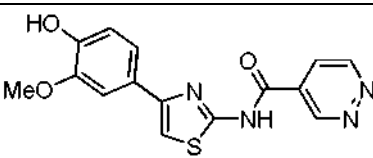
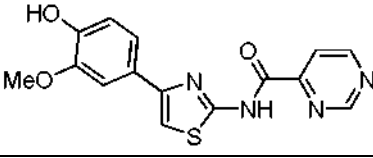
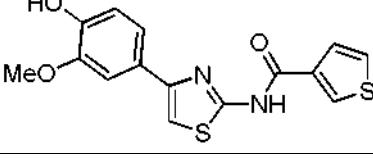
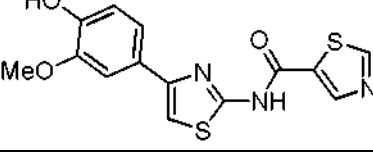
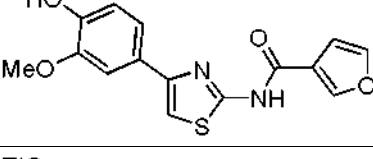
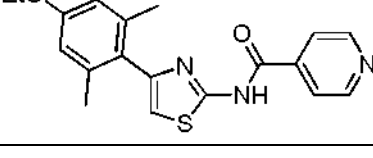
Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-1		0,67	0,43	0,35	0,30
II-2		> 10	> 10	8,15	> 10

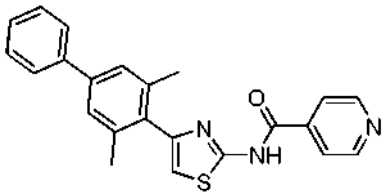
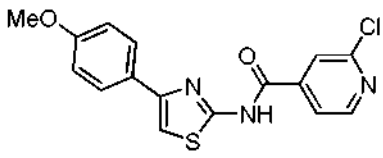
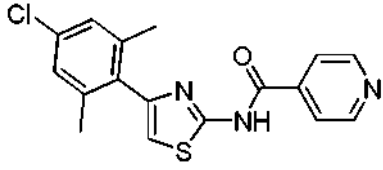
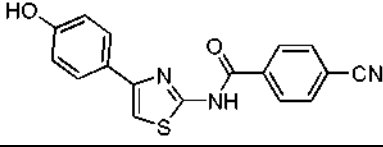
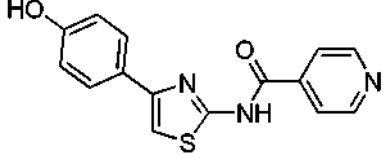
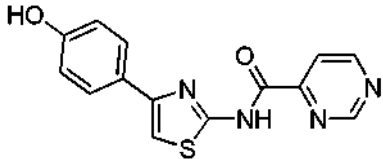
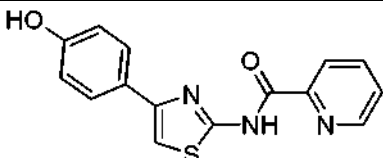
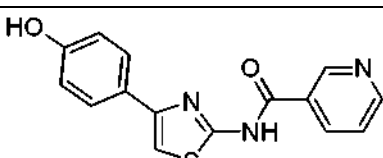
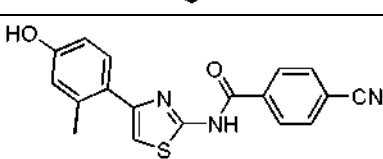
Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-3		> 10	> 10	> 10	> 10
II-4		> 10	2,07	0,79	0,61
II-5		> 10	5,74	4,57	7,37
II-6		1,05	1,48	1,14	0,67
II-7		> 10	> 10	> 10	> 10
II-8		8,75	5,60	6,18	3,12
II-9		1,51	2,68	1,83	1,24
II-10		> 10	> 10	8,89	8,03
II-11		> 10	> 10	> 10	> 10
II-12		> 10	3,91	2,88	1,41

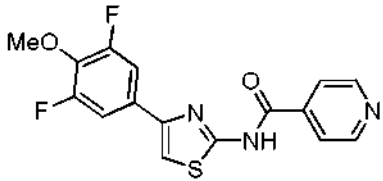
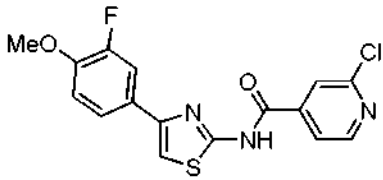
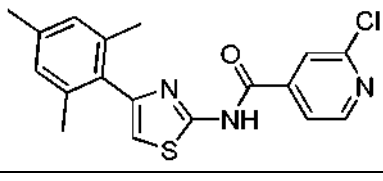
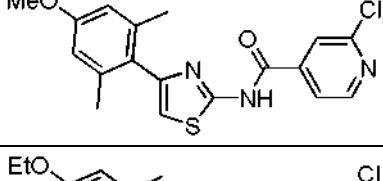
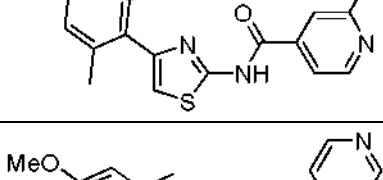
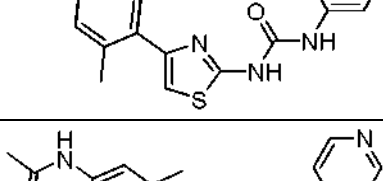
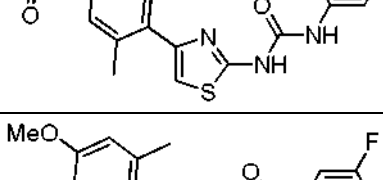
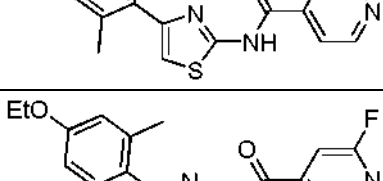
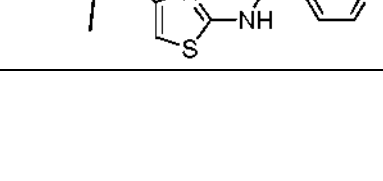
Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-13		> 10	> 10	> 10	> 10
II-14		> 10	> 10	> 10	> 10
II-15		> 10	> 10	> 10	> 10
II-16		> 10	> 10	> 10	> 10
II-17		> 10	> 10	> 10	> 10
II-18		> 10	> 10	> 10	> 10
II-19		> 10	> 10	6,85	6,75
II-20		> 10	> 10	> 10	> 10
II-21		> 10	> 10	> 10	> 10
II-22		> 10	> 10	4,19	> 10

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-23		> 10	> 10	7,12	> 10
II-24		> 10	> 10	> 10	> 10
II-25		> 10	> 10	> 10	> 10
II-26		> 10	2,43	2,25	6,85
II-27		> 10	> 10	> 10	> 10
II-28		> 10	> 10	> 10	> 10
II-29		> 10	> 10	> 10	> 10
II-30		> 10	> 10	> 10	> 10
II-31		> 10	> 10	> 10	> 10
II-32		> 10	> 10	> 10	> 10

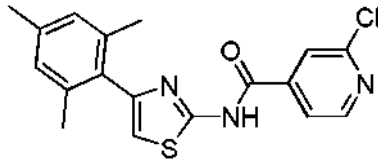
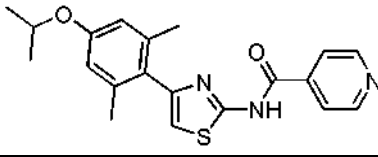
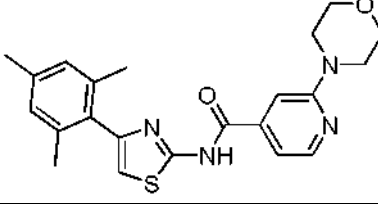
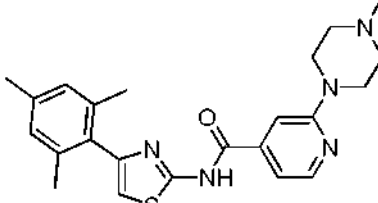
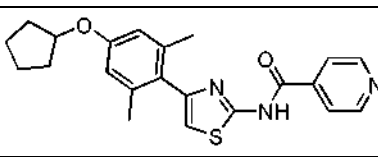
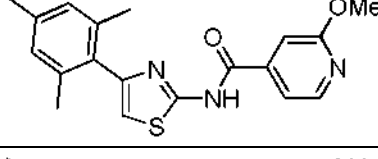
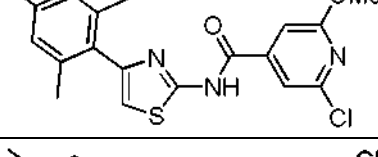
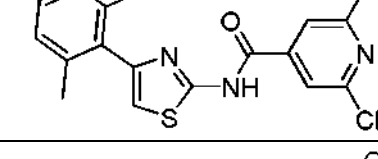
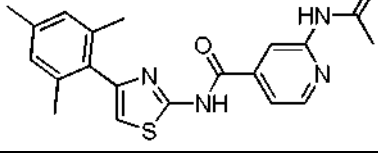
Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-33		> 10	> 10	0,79	> 10
II-34		> 10	> 10	> 10	> 10
II-35		> 10	> 10	> 10	> 10
II-36		> 10	> 10	> 10	> 10
II-37		> 10	> 10	> 10	> 10
II-38		> 10	> 10	3,40	5,68
II-39		> 10	> 10	> 10	> 10
II-40		> 10	> 10	> 10	> 10
II-41		> 10	> 10	> 10	> 10
II-42		0,10	0,17	0,15	0,16

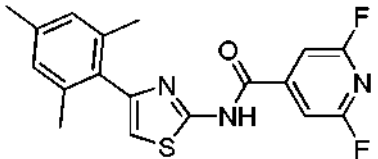
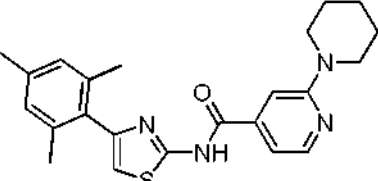
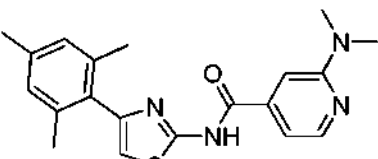
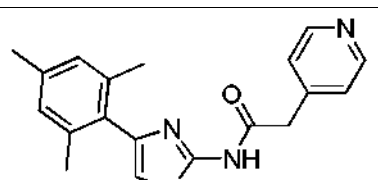
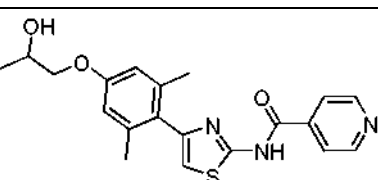
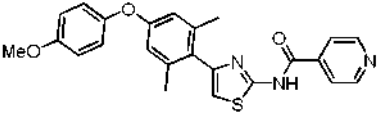
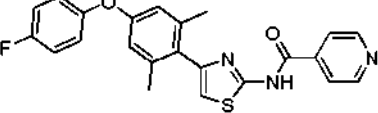
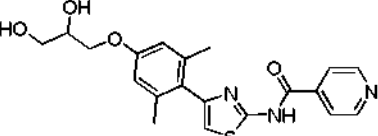
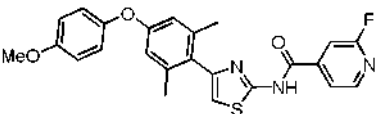
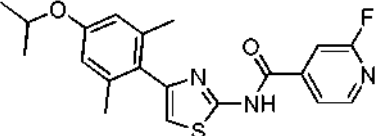
Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-43		> 10	> 10	> 10	> 10
II-44		> 10	1,96	1,01	1,24
II-45		> 10	> 10	7,68	> 10
II-46		> 10	> 10	7,19	7,41
II-47		> 10	> 10	> 10	> 10
II-48		> 10	> 10	> 10	> 10
II-49		> 10	> 10	> 10	> 10
II-50		> 10	> 10	> 10	> 10
II-51		> 10	> 10	> 10	> 10
II-52		0,04	0,21	0,17	0,17

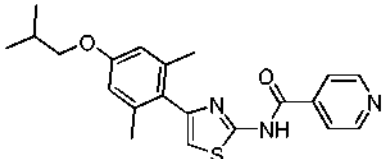
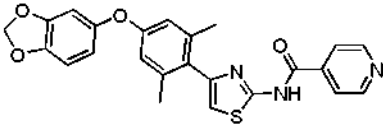
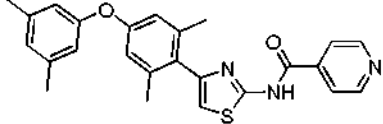
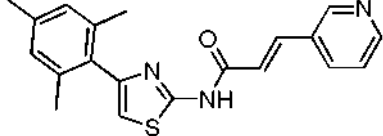
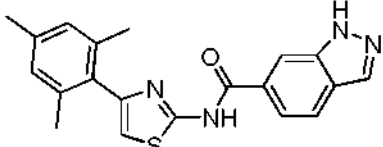
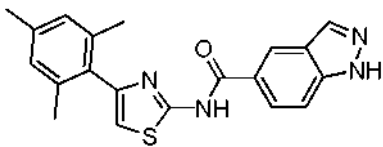
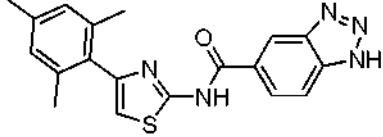
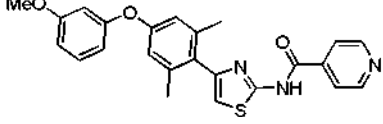
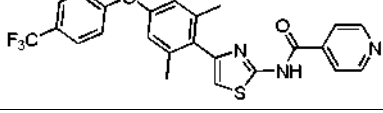
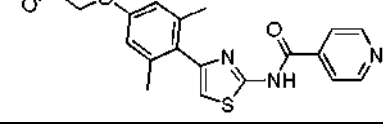
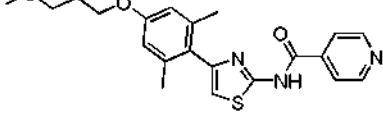
Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-53		0,48	0,62	0,48	0,43
II-54		5,92	6,65	6,95	4,56
II-55		0,73	0,76	0,89	0,59
II-56		> 10	> 10	> 10	> 10
II-57		> 10	> 10	> 10	> 10
II-58		> 10	> 10	> 10	> 10
II-59		> 10	> 10	> 10	> 10
II-60		> 10	> 10	> 10	> 10
II-61		> 10	> 10	> 10	> 10

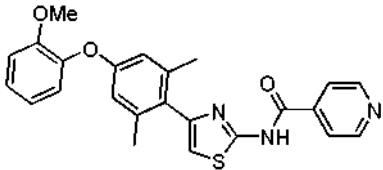
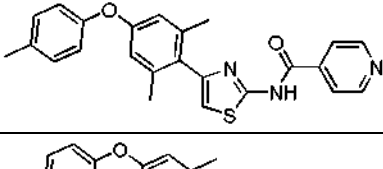
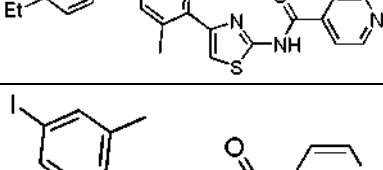
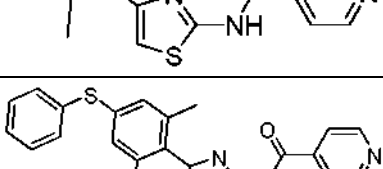
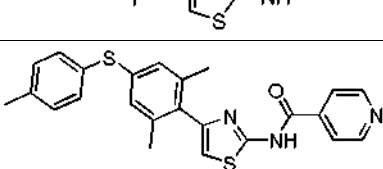
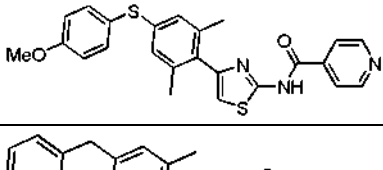
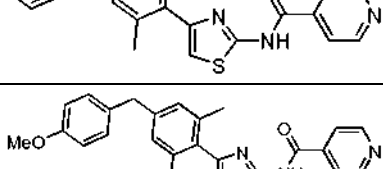
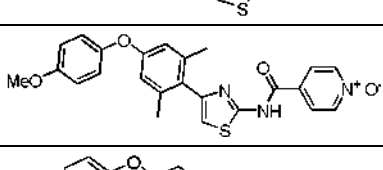
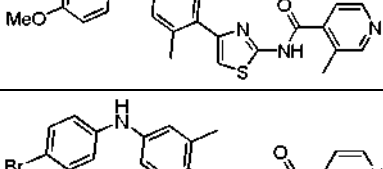
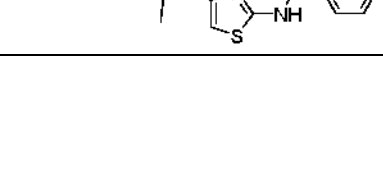
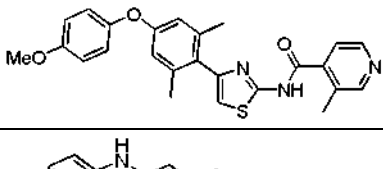
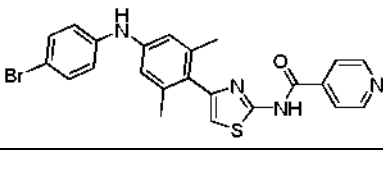
Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-62		> 10	7,16	5,45	4,00
II-63		> 10	> 10	> 10	> 10
II-64		0,84	0,93	0,98	0,62
II-65		0,20	0,24	0,28	0,16
II-66		0,20	0,21	0,24	0,11
II-67		> 10	0,82	0,78	0,57
II-68		5,13	4,96	3,61	4,24
II-69		0,08	0,20	0,22	0,13
II-70		0,03	0,16	0,21	0,11

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-71		2,29	4,58	4,18	3,57
II-72		2,70	5,40	4,81	4,28
II-73		> 10	> 10	> 10	> 10
II-74		1,59	2,13	1,27	1,46
II-75		2,93	3,70	4,34	2,37
II-76		1,12	0,94	1,25	0,54
II-77		2,29	2,82	2,78	1,22
II-78		0,31	0,22	0,45	0,17
II-79		0,24	0,09	0,15	0,17
II-80		7,16	6,07	5,20	6,79

Compuesto	Estructura	Cl ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-81		0,86	0,79	0,82	0,72
II-82		0,16	0,05	0,12	0,10
II-83		2,37	2,23	4,17	3,51
II-84		> 10	> 10	28,8	> 10
II-85		0,22	0,12	0,13	0,10
II-86		1,72	0,69	2,51	0,77
II-87		> 10	> 10	> 10	> 10
II-88		> 10	8,30	15,47	7,98
II-89		> 10	> 10	8,20	> 10

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-90		1,15	0,99	1,22	0,80
II-91		> 10	1,40	4,66	6,06
II-92		> 10	0,45	3,29	2,21
II-93		0,62	0,38	0,30	0,31
II-94		0,23	0,23	0,39	0,30
II-95 (Hec1001, 101001)		0,05	0,03	0,04	0,03
II-96		0,26	0,28	0,25	0,24
II-97		3,26	9,11	3,11	8,30
II-98 (Hec1015, 101015)		0,04	0,02	0,04	0,02
II-99		0,17	0,04	0,11	0,06

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-100		0,28	0,11	0,39	0,28
II-101		0,11	0,05	0,13	0,07
II-102		1,62	0,73	1,48	0,93
II-103		> 10	2,48	2,17	1,11
II-104		> 10	2,44	7,64	1,10
II-105		> 10	> 10	8,02	> 10
II-106		> 10	> 10	> 10	4,95
II-107		0,25	0,10	0,20	0,20
II-108		0,13	0,06	0,11	0,11
II-109		0,31	0,24	0,28	0,26
II-110		0,11	0,10	0,13	0,09

Compuesto	Estructura	Cl ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-111		0,33	0,18	0,33	0,25
II-112		0,24	0,13	0,22	0,14
II-113		0,18	0,17	0,17	0,17
II-114		0,40	0,23	0,55	0,30
II-115		0,23	0,14	0,22	0,17
II-116		0,15	0,11	0,13	0,12
II-117		0,03	0,02	0,04	0,03
II-118		0,27	0,15	0,22	0,24
II-119		0,06	0,03	0,06	0,05
II-120		0,16	0,18	0,25	0,22
II-121		0,90	0,32	0,81	0,44
II-122		2,13	0,36	1,22	0,72

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ antiproliferativa (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-123		0,87	0,33	0,88	0,61
II-124		0,33	0,12	0,53	0,22
II-125		0,27	0,18	0,25	0,16
II-126		0,04	0,02	0,05	0,03
II-127		0,84	0,53	0,46	0,45
II-128		0,24	0,19	0,16	0,16
II-129		0,27	0,19	0,27	0,20
II-130		0,18	0,08	0,14	0,09
II-131		0,06	0,04	0,05	0,04

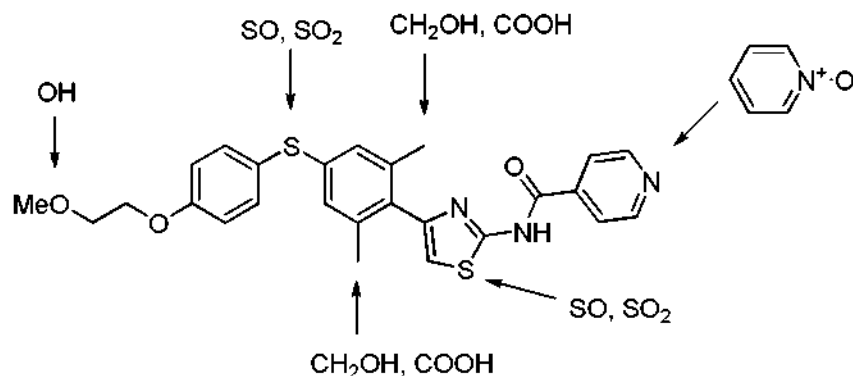
Tabla 2

Estudios de metabolismo:

5

El compuesto **27** de la **Tabla 1** anterior se trató con microsomas humanos en presencia de NADPH para la identificación de metabolitos. Después de que la muestra se analizara por LC/MS, se observaron picos de iones moleculares con valores de *m/z* de 510,1, 480,2, 495,1, 383,5, y otros picos (modo positivo). Los picos pueden corresponder a la oxidación, desmetilación, oxidación, desmetilación, etc. del compuesto 27. Los posibles sitios metabólicos del compuesto 27 se representan en la siguiente estructura:

10



Las reacciones de la formación de metabolitos a partir del compuesto 27 se pueden producir en un sitio individual o en una combinación de sitios.

5

Actividades biológicas a modo de ejemplo de compuestos seleccionados

Los siguientes datos proporcionan directrices a modo de ejemplo con respecto a la actividad biológica de ciertos compuestos *in vitro* e *in vivo*. Cuando se hace referencia a los compuestos por el número, el número es con respecto a los compuestos enumerados en las tablas anteriores.

10

Los siguientes datos proporcionan directrices a modo de ejemplo con respecto a la actividad biológica de ciertos compuestos (y en especial el compuesto II-95 de la **Tabla 2** y los compuestos 22, 25, y 27 de la **Tabla 1**) *in vitro* e *in vivo*. Los compuestos seleccionados de la invención, preparados como se describe en los Ejemplos, se sometieron a la siguiente serie de ensayos biológicos e inmuoquímicos. Las descripciones de los diferentes ensayos son como sigue a continuación:

15

Cultivo celular: se cultivaron las líneas celulares MDA-MB-231, MDA-MB-468, HeLa, y K562 en FBS al 10 % (Hyclone, Logan UT 84321 USA) en medio DMEM (P/N D5523, Sigma Aldrich, St. Louis MO USA). Las células crecieron a 37 °C en una atmósfera humidificada que consistió en un 5 % de CO₂ y un 95 % de aire.

20

Ensayos de antiproliferación: Se sembraron células en una placa de cultivo de 96 pocillos con 2000-8000 células por pocillo. Se prepararon los compuestos en DMSO y se usaron para tratar células con una concentración final de menos de un 1 % en DMSO. El tratamiento con compuesto se inició después de una incubación de una noche de las células (TO). El compuesto se preparó con una dilución 3 x de ocho puntos desde 10 µM a 4,6 nM. El compuesto se añadió a la placa en pocillos por triplicado, y las placas se incubaron a continuación durante 96 horas. También se incluyó DMSO (diluyente de compuesto) y se añadió a la placa en los pocillos de control. A continuación se determinó la viabilidad celular mediante ensayo MTS usando el sistema de ensayo de proliferación celular no radiactivo acuoso CellTiter 96® (Promega, Madison, WI 53711 USA). Se usó un lector de placas (Vmax, Molecular Devices, Sunnyvale CA 94089 USA) para determinar las densidades ópticas, y los resultados se usaron para deducir las curvas de concentración-respuesta. Todos los datos se determinaron por triplicado, teniendo la media de las tres determinaciones separadas variaciones de menos de ±20 %. Los resultados se analizaron usando software de regresión lineal (GraphPad Prism 5; GraphPad Software Inc. La Jolla CA 92037 USA). Los valores de CI₅₀ se refieren a una concentración que da como resultado una inhibición de crecimiento de un 50 %. El % de inhibición de los fármacos de ensayo se calculó usando la fórmula: $(1 - (T - T_0)/(C - T_0)) \times 100$ (T es tratamiento; C es control); estos valores se usaron para representar las curvas de concentración-respuesta y se analizaron con software de regresión lineal (GraphPad Prism 5; GraphPad Software Inc. La Jolla CA 92037 USA).

25

30

35

Análisis de inmunoprecipitación conjunta: se llevaron a cabo ensayos de inmunoprecipitación conjunta (Co-IP)/transferencia de Western para evaluar los efectos de los compuestos inhibidores de Hec1 en la interacción Hec1-Nek2. Se trataron células K562 con los compuestos inhibidores de Hec1 como se indica. Después de cosechar y lavar una vez con PBS frío, las células se lisaron sobre hielo en tampón de lisis (Tris 50 mM (pH 7,5), NaCl 250 mM, EDTA 5 mM (pH 8,0), NP-40 al 0,1 %, PMSF 1 mM, NaF 50 mM, y cóctel inhibidor de proteasas (P/N P8340 Sigma Aldrich, St. Louis MO USA). Los lisados se centrifugaron a continuación a 12.000 rpm a 4 °C durante 20 minutos. El sobrenadante de entrada se incubó en presencia de anticuerpo anti Nek2 (anti-Nek2 de conejo, Rockland Immunochemicals, Gilbertsville, PA 19525 USA) o anticuerpo de control IgG durante 2 h a 4 °C, seguido de la adición de proteína G acoplada a perlas de agarosa (GE Healthcare, Anaheim CA 92805 USA). Después de mezclar durante 1 hora a 4 °C, las perlas de agarosa se centrifugaron a 12.000 rpm a 4 °C durante 20 segundos. A continuación las perlas se lavaron 5 veces con tampón de Co-IP frío, se hirvieron en tampón de muestra de SDS-PAGE seguido de SDS-PAGE. La presencia de Hec1 y Nek2 se detectó mediante transferencia de Western con anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos a Hec1 (GeneTex, Inc., Irvine CA 92606 USA) y Nek2 (BD Biosciences,

40

45

50

San Jose CA 95131 USA).

La **Figura 1** representa un resultado a modo de ejemplo de tal experimento donde es claramente evidente que el compuesto inhibidor de Hec1 110095 (compuesto 27 de la **Tabla 1**) alteró de forma significativa a la interacción Hec1/Nek2. Las células K562 se trataron con 110095 o control (DMSO) durante 8 o 16 horas, se lisaron, y los lisados se inmunoprecipitaron con anticuerpo frente a Nek2 para observar el Hec1 inmunoprecipitado conjuntamente. Se usó IgG de control como anticuerpo de control para la inmunoprecipitación. Los resultados muestran una disminución del nivel de Hec1 en los inmunoprecipitados de Nek2 de las células tratadas con 110095, lo que indica que la exposición a 110095 conduce a una disminución de la interacción entre Hec1 y Nek2.

Análisis de inmunotransferencia: Para los experimentos de inmunotransferencia, las células se sembraron en una placa de cultivo de 6 pocillos y se cultivaron durante una noche. Las células se incubaron con los compuestos de ensayo durante el tiempo indicado y se recogió el lisado celular completo mediante la adición de Tampón de Muestra 1 x de SDS-PAGE (Tris-HCl 62,5 mM (pH 6,8 a 25 °C), SDS al 2 % p/v, glicerol al 10 %, DTT 50 mM, y azul de bromofenol o rojo fenol al 0,01 % p/v). Las proteínas se separaron mediante electroforesis en SDS-PAGE y se transfirieron a una membrana de PVDF. La expresión de las proteínas se sometió a inmunotransferencia usando diversos anticuerpos primarios y se detectó usando el sustrato de HRP quimioluminiscente Immobilon Western (Millipore, Billerica MA 01821 USA). Los anticuerpos usados incluyen anti-Caspasa 3 escindida (conejo, Cell Signaling Technology, Danvers MA 01923 USA); anti-PARP (conejo, Cell Signaling Technology, Danvers MA 01923 USA); anti-MCL-1 (ratón, BD Biosciences, San Jose CA 95131 USA); anti-XIAP (conejo, Cell Signaling Technology, Danvers MA 01923 USA); anti-Bcl-2 (ratón, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz CA. 95060); anti-Ciclina B1 (ratón, BD Biosciences, San Jose CA 95131 USA); anti-Ciclina D1 (ratón, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz CA. 95060); Anti-Nek2 (ratón, BD Biosciences, San Jose CA 95131 USA); Anti-HEC1 (conejo, GeneTex, Inc., Irvine CA 92606 USA); y anti-actina (ratón, Millipore, Billerica MA 01821 USA).

La **Figura 2** muestra la reducción de la proteína Nek2 en células cancerígenas tratadas con 110095 (compuesto 27 de la **Tabla 1**). El control (DMSO) y las células tratadas con 110095 se sometieron a inmunotransferencia para sus niveles de nivel de expresión de proteína Nek2. Las células K562 se incubaron durante diversos puntos temporales hasta 24 h con los compuestos de ensayo 1 µM. Los resultados muestran que el contenido de Nek2 de las células K562 es inestable a lo largo del tiempo después del tratamiento con el inhibidor de Hec1. 110095 indujo una reducción de los niveles de proteína Nek2. El compuesto 101015 (compuestos II-98 de la **Tabla 2**) se usó como control.

Inmunotinción y microscopía: Se cultivaron células en portaobjetos revestidos con polilisina. Las células se lavaron suavemente con tampón BRB80 (piperazina-N,N'-bis(ácido 2-etanosulfónico) (PIPES) 80 mM a pH 6,8, EGTA 5 mM, MgCl₂ 1 mM) antes de la fijación con metanol al 100 % frío o paraformaldehído al 4 % en BRB80 o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Después de la permeabilización con Triton X-100 al 0,4 %, las células se bloquearon con albúmina de suero bovino al 2 % (BSA) en PBS y a continuación se incubaron con anticuerpos anti-α-Tubulina (ratón, conjugado con FITC; Sigma Aldrich, St. Louis MO USA) diluidos en BSA al 2 % en PBS. Se aplicó una tinción de DAPI (4',6'-diamidino-2-fenilindol) después de la incubación del anticuerpo secundario, y las células se montaron en portas cubiertos con reactivo anti difuminación de oro Prolong (Life Technologies, Carlsbad CA USA 92008). Las imágenes se capturaron con un microscopio Zeiss Axioplan 2 equipado con un módulo de deconvolución o con un microscopio confocal de barrido electrónico Zeiss LSM-510 META (Carl Zeiss Microscopy, Thornwood NY 10594 USA).

La **Figura 3** muestra imágenes de la desalineación cromosómica en las células cancerígenas tratadas con 110095 y el efecto de los inhibidores de Hec1 seleccionados en las poblaciones celulares. Con el fin de formar imágenes de la desalineación cromosómica se cultivaron células HeLa en portaobjetos revestidos con polilisina y se trataron con 110095 (compuesto 27 de la **Tabla 1**) o control (DMSO). Después de la fijación, las células se tiñeron con anticuerpo anti-tubulina y DAPI para teñir los microtúbulos y el ADN, respectivamente, y se formaron las imágenes. Se llevaron a cabo estudios similares con compuestos inhibidores de Hec1 seleccionados con el fin de determinar las disposiciones fenotípicas del ADN celular en las fases del ciclo celular. Se tomaron imágenes fluorescentes de las células y se realizó el recuento del porcentaje de las células con desalineación de metafase y se registró. Los resultados muestran que los compuestos inhibidores de Hec1 110091 (compuesto 22 de la **Tabla 1**), 110093 (compuesto 25 de la **Tabla 1**), y 110095 causaron un aumento dependiente del tiempo en el número de células con desalineación de metafase en comparación con las células de control. Esto sugiere que estos compuestos fijan como diana la ruta de Hec1 y conducen a anomalías cromosómicas.

Análisis del contenido de ADN: se sembraron células en una placa de cultivo de 10 cm y se cultivaron durante una noche. Las células se incubaron con el compuesto durante el tiempo indicado y se recogieron en los puntos temporales indicados. Las células se fijaron con etanol al 70 % durante una noche, se tiñeron con solución de yoduro de propidio (1,25 mg/ml de yoduro de propidio (Sigma) y 20 µl/ml de Mase A en PBS) y se sometieron a clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). Los resultados se analizaron mediante el software Cell Quest (BD Biosciences, San Jose CA 95131 USA).

La **Figura 4** muestra la inducción de apoptosis por parte de los compuestos inhibidores de Hec1 en células cancerígenas mediante el análisis de ciclo celular. Las células tratadas con los compuestos 101015 (compuesto II-98 de **Tabla 2**) y 110095 (compuesto 27 de **Tabla 1**) o control (DMSO) se analizaron para su contenido de ADN por tinción con yoduro de propidio seguido de análisis de la población celular con FACS. La tabla muestra el porcentaje de células en las etapas G₁ (M1: células que no están en el ciclo), S (M2: replicación del ADN) y sub-G₁ (M4: células apoptóticas). Los resultados muestran un aumento en la población de sub-G₁. Esto es indicativo de fragmentación del ADN durante la apoptosis, lo que sugiere la inducción de la apoptosis por parte de 101015 y 110095, que conduce a muerte celular inducida por fármaco.

La **Figura 5** muestra la inducción de apoptosis por parte de 110095 (compuesto 27 de **Tabla 1**) en células cancerígenas mediante inmunotransferencia de proteínas de rutas apoptóticas. Los lisados de células cancerígenas tratadas con control (DMSO) o 1 µM de compuestos inhibidores de Hec1, que incluyen 110091 (compuesto 22 de **Tabla 1**), 110093 (compuesto 25 de **Tabla 1**), 110078 (compuesto 19 de **Tabla 1**), 110079 (compuesto 20 de **Tabla 1**), y 110095 (compuesto 27 de **Tabla 1**), se sometieron a inmunotransferencia para caracterizar los niveles de proteínas apoptóticas (caspasa 3 y PARP) y proteínas antiapoptóticas (Mcl-1 y XIAP) en puntos temporales de 24 o 48 horas. Se usó Taxol 100 nM como fármaco control positivo para la apoptosis. Los resultados muestran la escisión de las proteínas apoptóticas acompañada de la regulación negativa de las proteínas antiapoptóticas, indicativo de la activación de la ruta apoptótica, lo que sugiere que estos compuestos de Hec1 causan la muerte celular a través de la apoptosis.

La **Figura 6** muestra la degradación de ciclina B1 y ciclina D1 en células cancerígenas tratadas con 110095. Se sometieron a inmunotransferencia células tratadas con control (DMSO) o 110095 1 µM (95, compuesto 27 de **Tabla 1**) para ciclina B1 (niveles de proteínas de pico en fase G2/M) y ciclina D1 (niveles de proteína de pico en fase G1) para ver su cambio relativo durante el ciclo celular. Los resultados muestran que las células de control progresan a través de la fase G2/M a G1 durante el periodo de tiempo experimental mientras que las células tratadas con 110095 muestran niveles de ciclina que son inesperados y difíciles de interpretar. Los inhibidores de Hec1 tales como 110095 pueden inducir la detención del ciclo celular en la fase S, que inducirá un aumento en los niveles de ciclina A aunque, sin embargo, esto aún se debe elucidar.

Estudios de xenoinjerto de ratón: Los estudios de xenoinjerto se adaptaron de un protocolo publicado anteriormente (Wu *et al.*, *Cancer Res.* 15 de octubre de 2008;68(20):8393-9). Se obtuvieron ratones desnudos (nu/nu) BALB/c hembra (5-8 semanas) en Lasco (Industrial Park, Tai-Ping Area, Taichung City, Taiwan). Los animales se mantuvieron en condiciones específicas exentas de patógenos, y se suministraron alimento y agua a voluntad. El alojamiento y todos los procedimientos que implicaron los animales se llevaron a cabo de acuerdo con los protocolos aprobados por IACUC en DCB. Los ratones desnudos se inocularon con microgránulos de 17-P-estradiol de 72 a 96 h después de la implantación de células BT-474. Para el implante subcutáneo de células BT-474, se inyectaron las células (1×10^7 en gel matriz/animal) por vía subcutánea en la región subaxilar derecha. El tratamiento se inició cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 200 mm³; los ratones se trataron (p.o., QD/28 ciclos en total) con vehículo A (metilcelulosa al 0,5 %), o compuestos candidatos formulados en vehículo A (10-50 mg/kg de peso corporal). La medición del diámetro perpendicular de cada tumor se realizó con calibres digitales y el volumen del tumor se calculó usando la fórmula $(L \times W \times W)/2$, en la que L y W representan la longitud y la anchura, respectivamente. Los pesos corporales se midieron tres veces por semana. La inhibición media del crecimiento tumoral de cada grupo tratado se comparó con el control de vehículo y se calculó un valor de inhibición de crecimiento tumoral usando la fórmula: $(1 - (T/C) \times 100 \%)$.

De la **Figura 7A** a la **Figura 7D** se muestra la inhibición del crecimiento del tumor de xenoinjerto por parte del compuesto 27 (110095, de la **Tabla 1**) y el compuesto II-95 (Hec1001; 101001, de la **Tabla 2**) en MDA-MB-231 (**Figura 7A** y **Figura 7B**) y BT474 (**Figura 7C**) en modelos de cáncer de mama xenoinjertados y un modelo de cáncer de hígado Huh-7 (**Figura 7D**) en ratones desnudos. La eficacia *in vivo* de los compuestos contemplados en la reducción del volumen tumoral en ratones desnudos es muy evidente. Sorprendentemente, a pesar de la reducción tumoral, el peso corporal permaneció constante en todos los casos, lo que sugiere que la toxicidad general del compuesto inhibidor de Hec1 es baja.

El desarrollo de resistencia al tratamiento en tumores en etapa avanzada es un fenómeno bien conocido. Se determinó la actividad del inhibidor de Hec1 seleccionado en tales tumores en etapa avanzada mediante la redosificación de BT474 en animales xenoinjertados que se habían sometido previamente a 35 días de tratamiento con 110095 (compuesto 27 de la **Tabla 1**). El nuevo tratamiento con 110095 comenzó en el día 42 y continuó durante 21 días. Los resultados se muestran en la **Figura 7E**, que demuestra que el inhibidor de Hec1 permaneció activo en tumores en etapa avanzada. Esto sugiere que tales compuestos pueden tener una tendencia reducida a la resistencia inducida en tumores y otras enfermedades proliferativas. De forma similar a los estudios de tratamiento de etapa temprana que se han descrito anteriormente, el peso corporal permaneció constante.

Permeabilidad celular: la **Figura 8** muestra la permeabilidad en Caco-2 moderada del compuesto 110095 (compuesto 27 de la **Tabla 1**) y 110091 (compuesto 22 de la **Tabla 1**) en ambas direcciones, sin ninguna indicación de flujo de salida activo significativo. Aquí, la línea celular Caco-2 (cat. HTB-37TM) se adquirió en ATCC. Las células se cultivaron en matraces T-75 en una incubadora de cultivo celular ajustada a 37 °C, un 5 % de CO₂, y un 95 % de

humedad relativa. Se dejó que las células crecieran hasta alcanzar un 80-90 % de confluencia antes de la siembra. Las células Caco-2 se sembraron sobre membranas de filtro a una densidad de $1,25 \times 10^4$ células/ml para placas de células Caco-2 de 12 pocillos. Las células crecieron en un medio de cultivo que consistió en medio Eagle modificado por Dulbecco complementado con suero bovino fetal al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

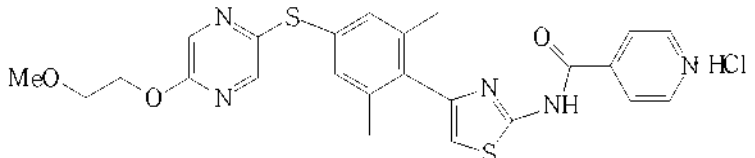
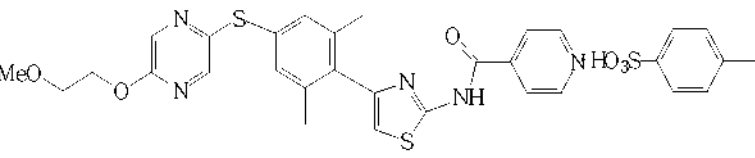
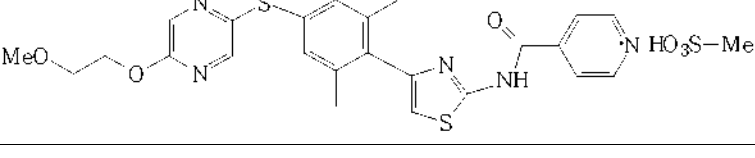
5 El medio de cultivo se reemplazó cada 2 días y las células se mantuvieron a 37 °C, un 95 % de humedad relativa, y un 5 % de CO₂. Se llevaron a cabo estudios de permeabilidad con las monocapas cultivadas durante aproximadamente 21 días con los números de paso celular entre 58 y 78. Se usó rodamina 123 como sustrato modelo para el ensayo de Caco-2 *in vitro*.

10 Para un control de calidad de la integridad de las monocapas de las células sembradas, se llevó a cabo un experimento de transporte de amarillo Lucifer (LY) para evaluar la integridad de la monocapa. Como para un control de calidad de cada filtro, se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) antes del inicio de y al final de los experimentos de transporte. Se usaron monocapas de células Caco-2 bien desarrolladas fisiológica y morfológicamente con valores de TEER mayores que 400 Ω cm² para los estudios.

15 Los compuestos de ensayo y de control de referencia (Rodamina 123) se añadieron a cada una de las cámaras apicales o basolaterales del montaje de placa de transpocillo a una concentración de 10 µM. Los volúmenes de solución en las cámaras apicales o basolaterales se establecieron en 0,4 y 0,6 ml, respectivamente. Se tomaron muestras de los compartimentos tanto apical como basolateral al final de la incubación de 2 horas a 37 °C. El
20 Amarillo Lucifer y la Rodamina 123 se detectaron mediante FusionTM (Packard BioScience Company). Las longitudes de onda de excitación y emisión fueron de 490 nm y 530 nm, respectivamente. Las concentraciones de TAI-1 en las muestras se midieron mediante LC-MS/MS.

25 Unión del compuesto inhibidor de Hec1 a hERG: la **Figura 9** muestra la unión a hERG de los compuestos 110095 (compuesto 27 de la Tabla 1), 110093 (compuesto 25 de la **Tabla 1**), y 110091 (compuesto 22 de la **Tabla 1**) con $Cl_{50} > 10\sim 100$ µM. Aquí, se llevaron a cabo ensayos de unión competitiva con [3H]Astemizol para determinar la capacidad de los compuestos para desplazar el radioligando conocido [3H]-astemizol de los canales de potasio hERG, siguiendo un protocolo convencional con modificaciones menores. En resumen, los ensayos se llevaron a
30 cabo en 200 µl de tampón de unión (HEPES 50 mM, pH 7,4, KCl 60 mM, y BSA al 0,1 %) que contenía [3H]astemizol 1,5 nM, 3 µg/pocillo de proteína de membrana hERG (PerkinElmer), y TAI-1 (concentración final al 1 % en DMSO) a 27 °C durante 60 min. Se determinó la unión no específica (NSB) en presencia de astemizol 10 µM. El ensayo de Cl_{50} para TAI-1 contenía 8 puntos de concentración con una dilución seriada 10 veces por triplicado. La unión se terminó mediante filtración rápida sobre UniFilter-96, GF/C (Perkin Elmer) lavado con tampón y empapado previamente con polietilenimina usando una válvula de vacío (Porvair Sciences). La señal de la radiomarca
35 capturada se detectó usando TopCount NXT (Perkin Elmer). Los datos se analizaron con software de ajuste a curva no lineal (PRISM, Graphpad) y se calcularon los valores de Cl_{50} (definidos como la concentración a la que se inhibe un 50 % de la unión de [3H]-astemizol). Todos los resultados se obtuvieron a partir de dos experimentos independientes.

40 Farmacocinética de sales de inhibidores de Hec1: se estudió la comparación de la farmacocinética de diferentes formas de sal (HO, sal de tosilato, mesilato) para los compuestos como se muestra en la siguiente **Tabla 3**. Los compuestos de referencia están marcados con un asterisco (*).

Compuesto	Estructuras	PM
110095-HCl-1007*		530,06
110095-03-03*		665,80
110095-02-02*		589,71

45 Se prepararon formulaciones para dosis tanto PO (oral) como IV (intravenosa) en solución salina con Tween 80 al 2 % y DMSO al 10 %. Las concentraciones se ajustaron basándose en los pesos moleculares de la base libre y las

sales.

Estudios PO: se administró por vía oral una dosis individual de 10 mg/kg de cada uno de los tres compuestos de ensayo a 21 ratones CD-1 macho sanos (intervalo de peso de 18-27 g). El volumen de dosificación fue de 10 ml/kg. Se hizo ayunar a los animales durante aproximadamente 16 horas antes de la dosificación hasta 4 horas después de la dosificación. El agua estuvo disponible para todos los animales durante el periodo del experimento.

Estudios IV: se administró por vía IV una dosis individual de 1 mg/kg de cada uno de los tres artículos de ensayo a 21 ratones CD-1 macho sanos (intervalo de peso de 18-27 g). El volumen de dosificación fue de 5 ml/kg. El alimento y el agua estuvieron disponibles para todos los animales durante el periodo del experimento.

Se realizó una sangría (aproximadamente 1 ml) de tres ratones para cada punto temporal (0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, y 24 horas después de la dosis para el estudio PO y 0,083, 0,5, 1, 2, 4, 6, y 24 horas después de la dosis para el estudio IV) mediante punción cardíaca y la sangre se recogió en tubos de recogida de sangre con K₃EDTA. Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente a 4 °C a 3000 rpm durante 10 min. Las muestras de plasma se transfirieron y se almacenaron a -20 °C antes del análisis.

No se observó ningún suceso adverso en ninguno de los ratones CD-1 después de una dosis oral individual de 10 mg/kg o una dosis IV individual de 1 mg/kg de cada uno de los artículos de ensayo. Las concentraciones en plasma de 110095 (compuesto 27 de la Tabla 1, la base libre de los tres artículos de ensayo) se determinaron mediante LC MS/MS en el modo MRM positivo; todas las dosis se normalizaron a la concentración de la base libre (110095). Los resultados se presentan en la **Tabla 4** y la **Tabla 5**. La concentración media en plasma para cada punto temporal (n = 3) se usó para calcular los parámetros PK usando un modelo no compartimental. Los parámetros farmacocinéticos (C_{max}, T_{max}, t_{1/2}, AUC, etc.) se calcularon usando el software WinNonlin (versión 5.3, Pharsight, Sunnyvale CA 94086 USA), y los resultados y los resultados de biodisponibilidad absoluta se presentan en la **Tabla 6**. La **Tabla 4** enumera las concentraciones medias (ng/ml) de 110095 en plasma de ratón después de una dosis oral individual de 10 mg/kg de 110095-HCl-1007, 110095-03-03 o 110095-02-02 a ratones CD-1 y la **Tabla 5** enumera las concentraciones medias (ng/ml) de 110095 en plasma de ratón después de una dosis IV individual de 1 mg/kg de 110095-HCl-1007, 110095-03-03 o 110095-02-02 a ratones CD-1. La Tabla 6 enumera los parámetros PK y el resultado de biodisponibilidad absoluta de 110095-HCl-1007, 110095-03-03 o 110095-02-02 en ratones CD-1. En las Tablas 4, 5 y 6, los compuestos cubiertos por las reivindicaciones están marcados con un asterisco (*).

Sorprendentemente, la sal de tosilato proporcionó inesperadamente la mejor AUC con una fracción de absorción (F%) deseable en comparación con los otros dos compuestos.

Compuesto	Tiempo (h)						
	0,5	1	1,5	2	4	6	24
110095-HCl-1007*	1801	4063	3660	3563	2173	1137	14,8
110095-03-03*	3117	4013	3797	3887	2210	1590	16,9
110095-02-02*	2870	3740	4167	3833	1074	1080	21,2

Tabla 4

Compuesto	Tiempo (h)						
	0,083	0,5	1	2	4	6	24
110095-HCl-1007*	870	684	549	422	202	93,2	3,68
110095-03-03*	1100	624	643	568	307	139	2,87
110095-02-02*	1348	772	659	365	182	175	8,65

Tabla 5

Ruta	Parámetros PK	Compuesto		
		110095-HCl-1007*	110095-03-03*	110095-02-02*
IV	dosis (mg/kg)	1,00	1,00	1,00
	t _{1/2} (h)	3,61	2,96	4,38
	MRT (h)	3,30	3,46	3,92
	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	2983	3976	3987

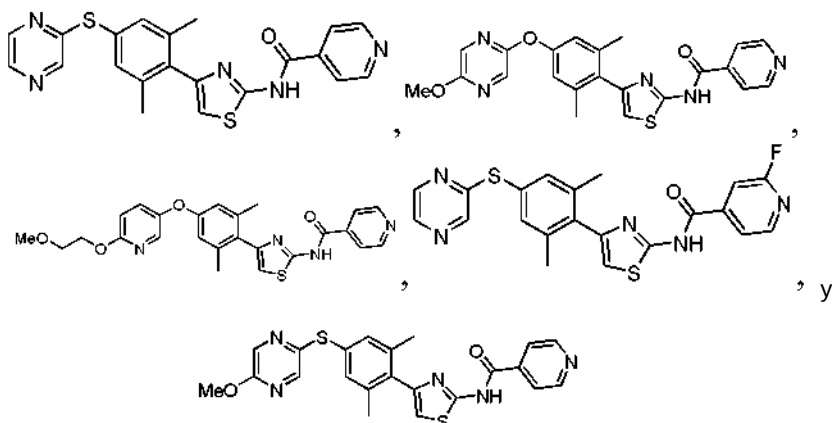
Ruta	Parámetros PK	Compuesto		
		110095-HCl-1007*	110095-03-03*	110095-02-02*
PO	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	3002	3988	4043
	dosis (mg/kg)	10,0	10,0	10,0
	T _{max}	1,00	1,00	1,50
	C _{max}	4063	4013	4167
	t _{1/2} (h)	2,81	2,81	3,38
	MRT (h)	4,11	4,29	4,00
	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	25065	30794	23319
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	25125	30863	23424
	F% ^a	84,0	77,4	58,5

$$^a \% F = \frac{AUC_{PO} \times \text{Dosis}_{IV}}{AUC_{IV} \times \text{Dosis}_{PO}} \times 100$$

Tabla 6

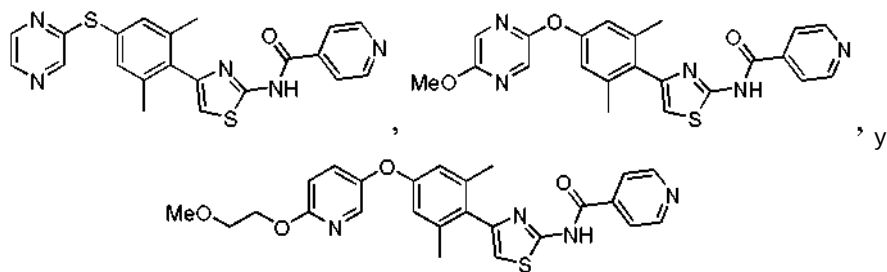
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en

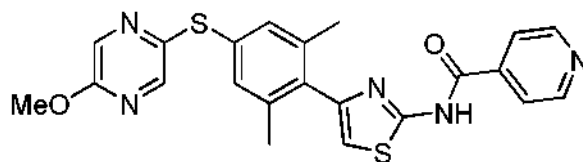


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



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

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende además un fármaco que interfiere con la formación o degradación de microtúbulos, o en la que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o en la que dicha composición se formula como un fármaco administrable por vía oral o un fármaco inyectable.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de alteración de la interacción Hec1/Nek2, en el que el método comprende poner en contacto un complejo Hec1/Nek2 con el compuesto en una cantidad eficaz para alterar la unión Nek2/Hec1.

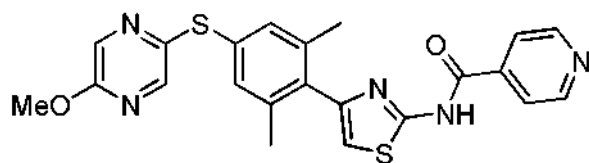
7. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la etapa de poner en contacto el complejo Hec1/Nek2 se lleva a cabo *in vivo* en un mamífero, y en el que el compuesto se administra por vía oral, tópica, o parenteral, o en el que el método comprende además una etapa de administración conjunta de un agente que interfiere con la

formación o degradación de microtúbulos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

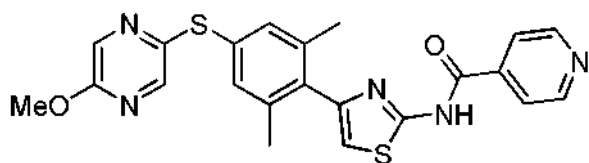
5 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 que comprende además un segundo compuesto antineoplásico.

10. Un método de mejora de un parámetro farmacocinético para un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



que comprende una etapa de formación de una sal de tosilato del compuesto.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo y una sal de tosilato de un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



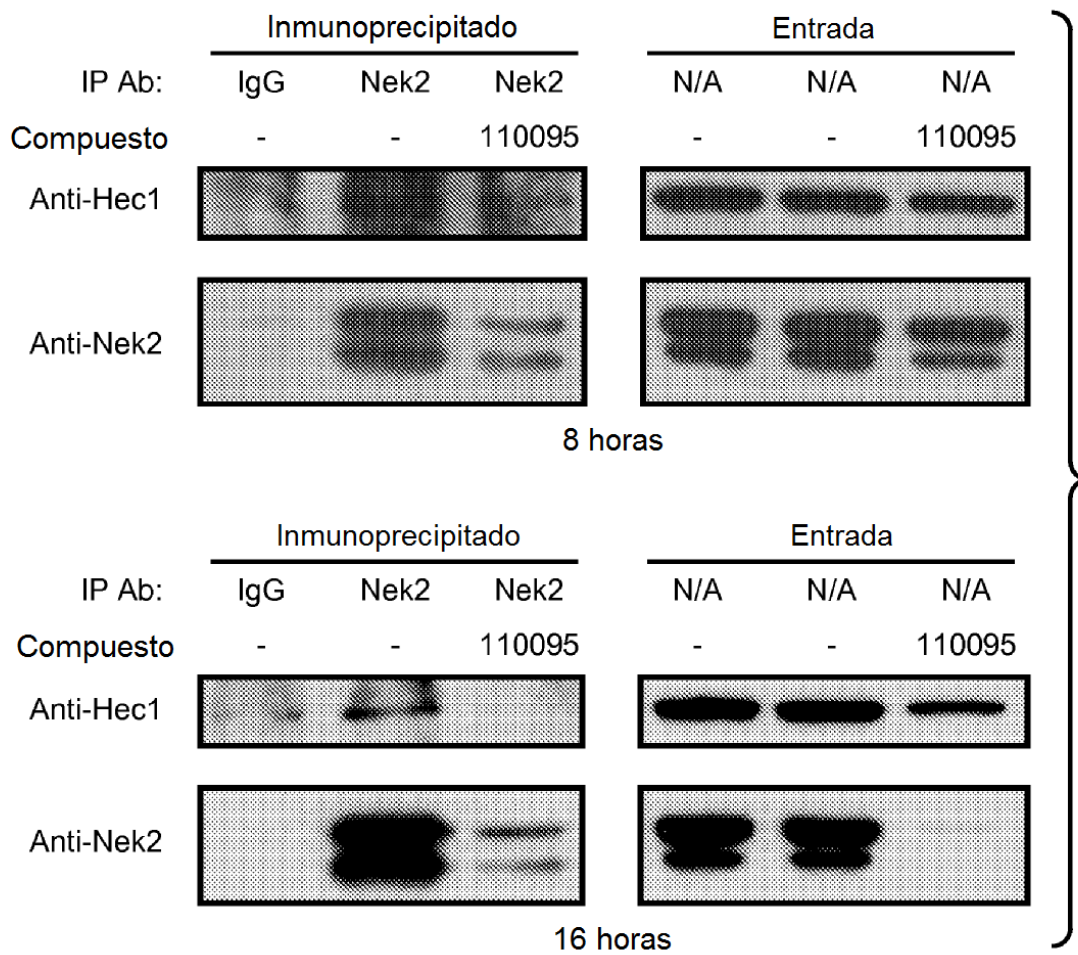
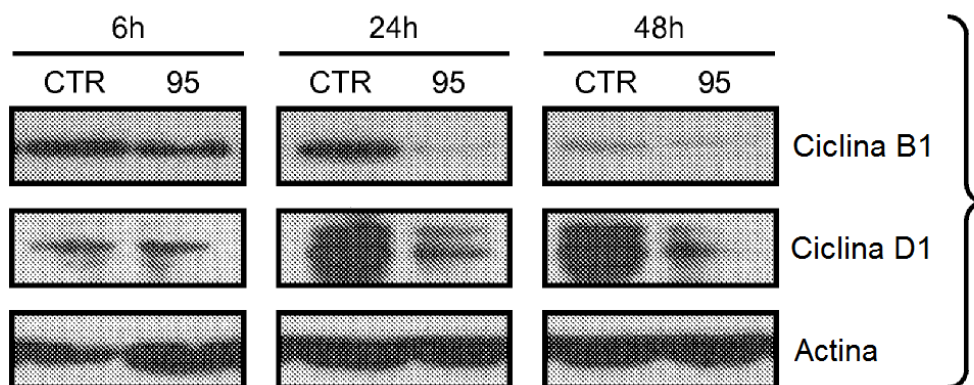


FIG. 1

FIG. 6



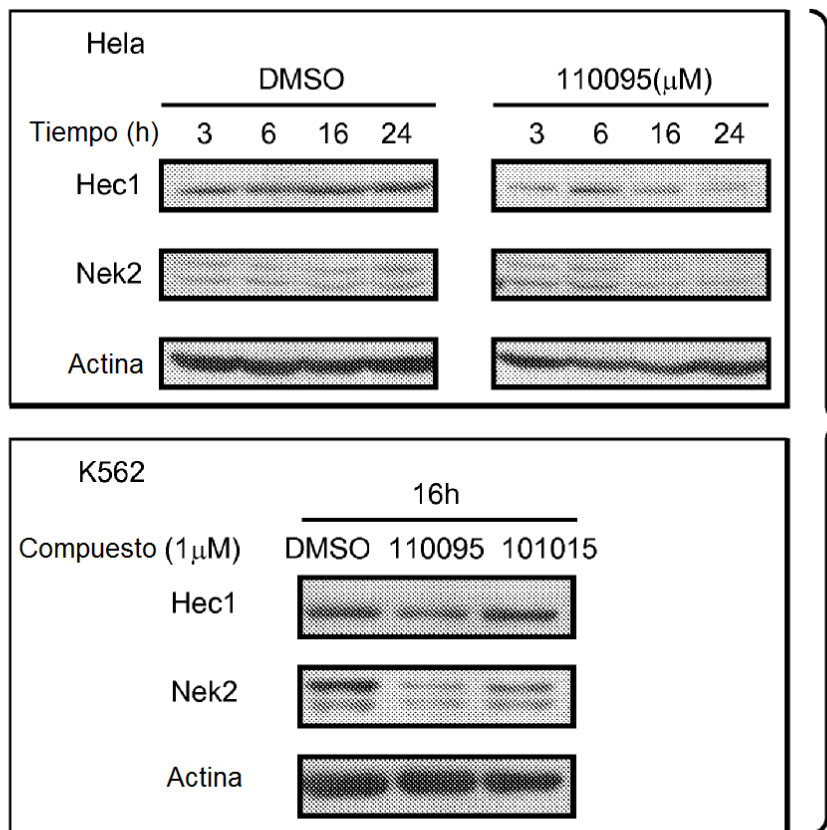
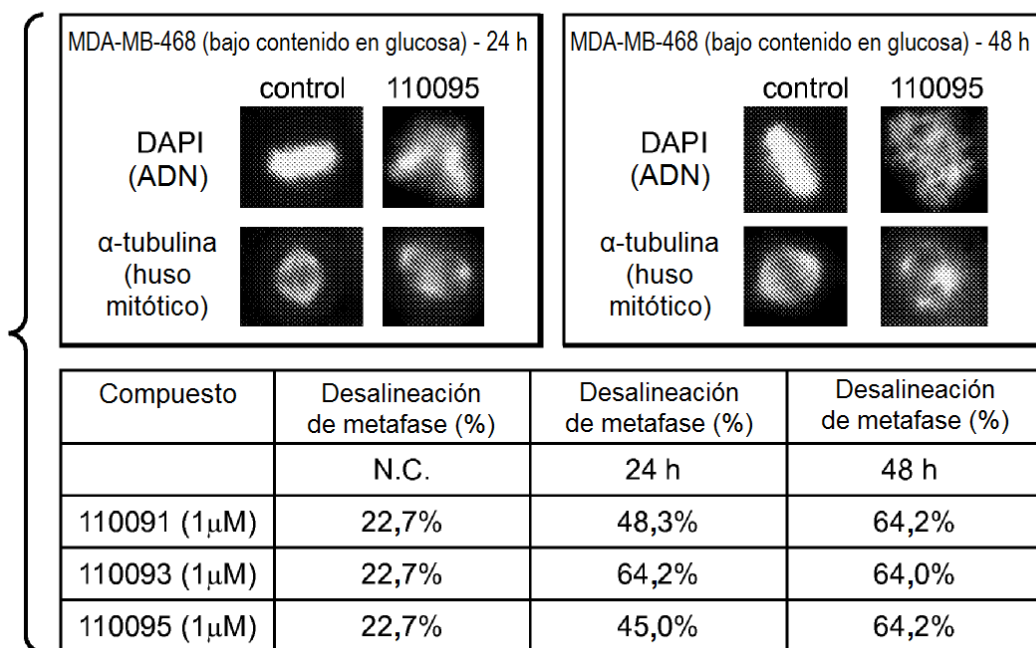
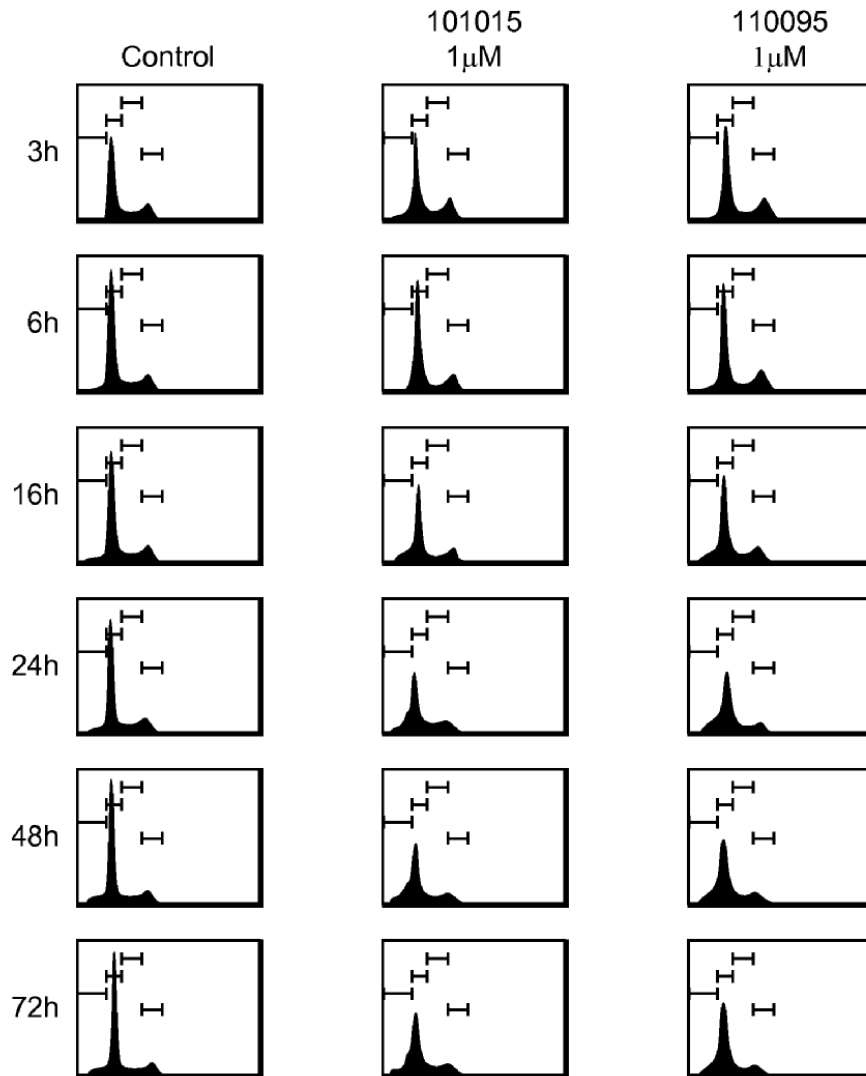


FIG. 2

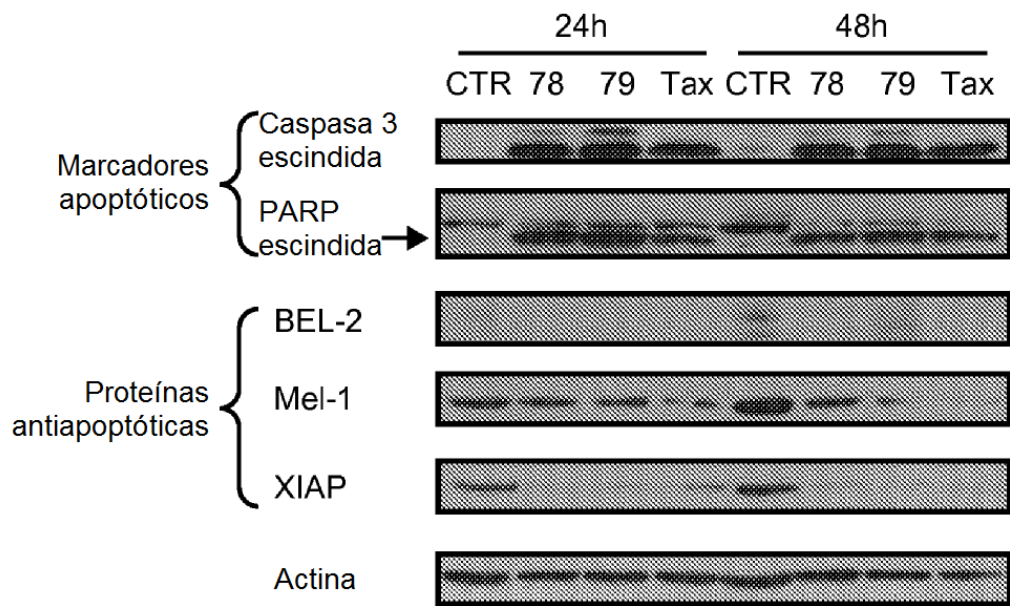
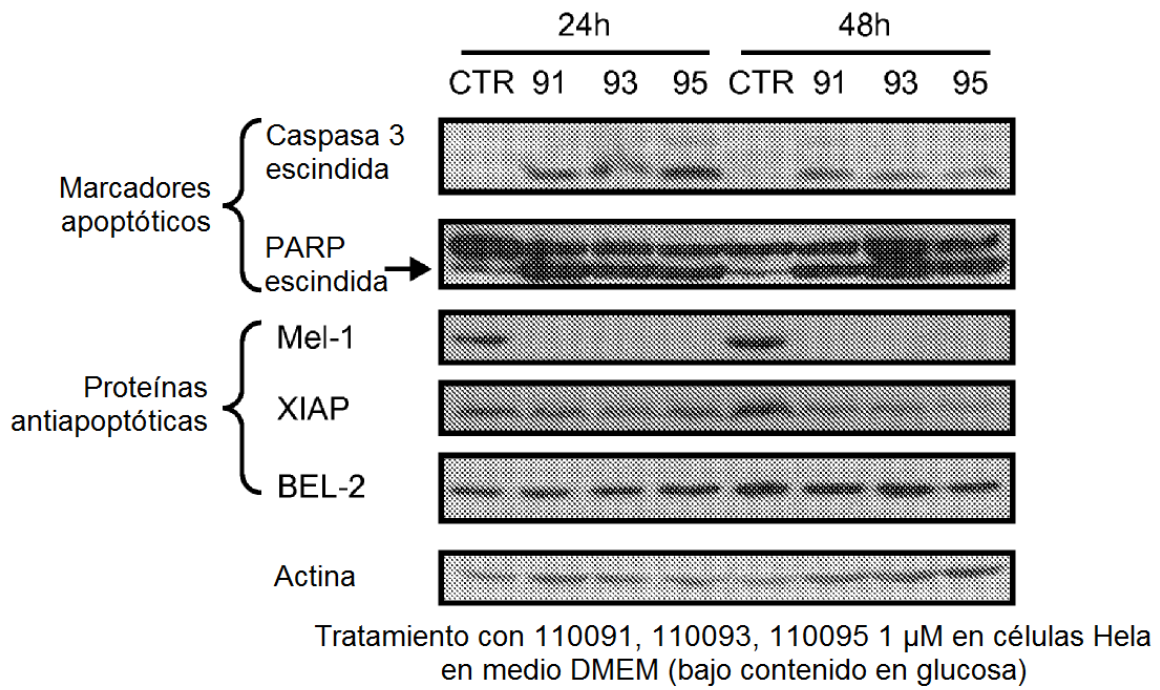
FIG. 3





h	Control				101015, 1μM				110095, 1μM			
	Sub G1	G1	S	G2/M	Sub G1	G1	S	G2/M	Sub G1	G1	S	G2/M
3	2,77	58,69	17,82	20,11	4,19	58,31	19,66	17,42	2,36	56,5	16,16	23,75
6	2,36	64,42	13,1	19,37	2,09	65,37	13,55	18,36	2,28	65,81	12,61	18,78
16	3,22	66	15,25	15,25	14	58,74	14,89	11,68	11,06	61,73	14,85	11,72
24	3,64	66,51	16,57	12,93	21,24	53,67	14,67	8,93	20,44	54,2	15,07	9,27
48	6,41	68,59	13,49	11,33	14,25	56,65	17,82	10,03	16,35	56,05	17,33	9,03
72	8,43	67,34	12,38	11,29	13,55	56,23	18,48	10,49	13,7	56,38	18,31	10,57

FIG. 4

FIG. 5

Tratamiento con 110078 (78) 1 μ M, 110079 (79) 1 μ M y Taxol (Tax) 100 nM en células Hela

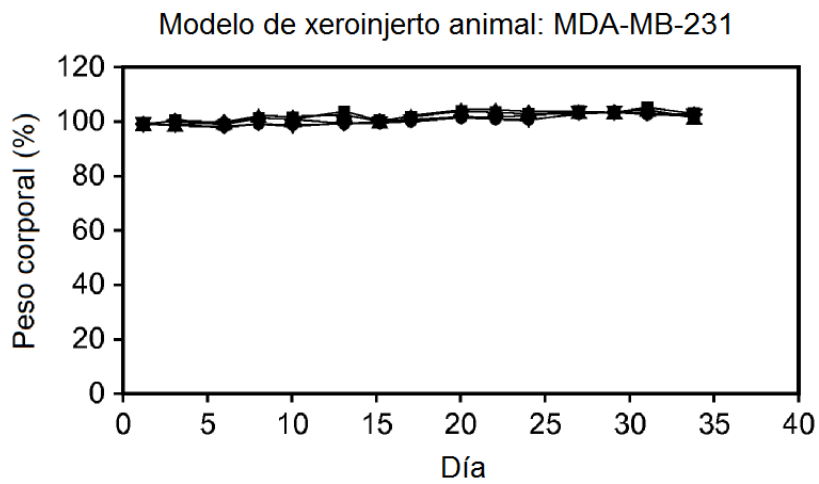
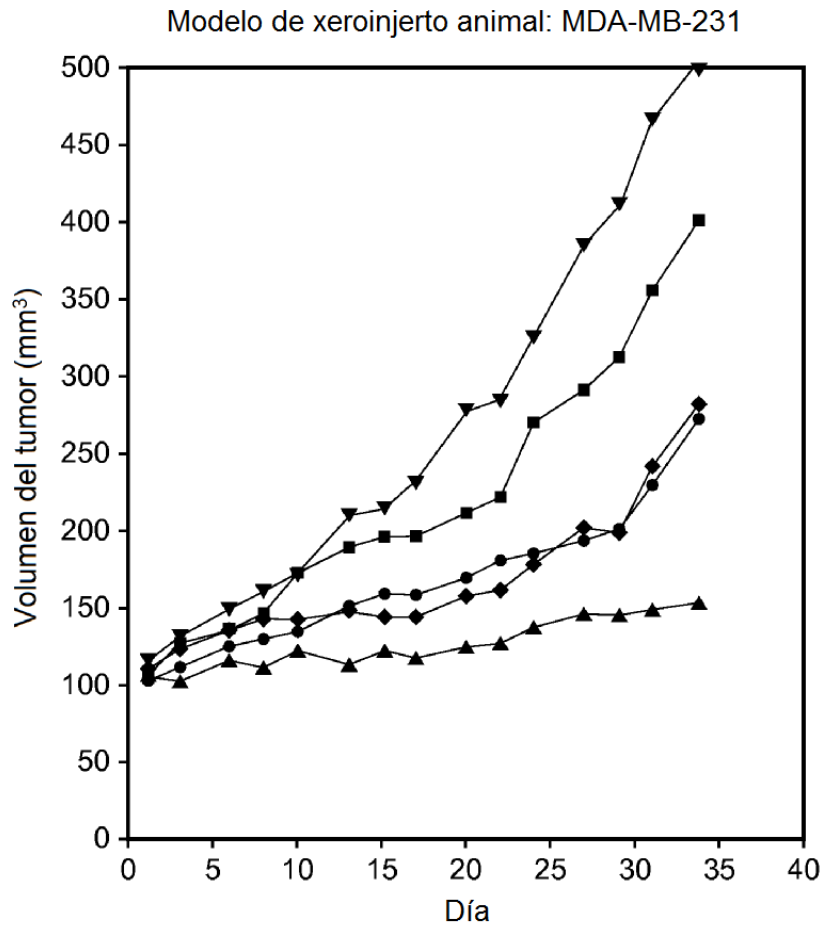


FIG. 7A

- ▼ Control de vehículo -PO/BID x 28
- II-95, 20mpk-IV/ QD x 28
- ▲ II-98, 20mpk-IV/ QD x 28
- ◆ II-95, 150mpk-IV/ BID x 28
- II-98, 150mpk-IV/ BID x 28

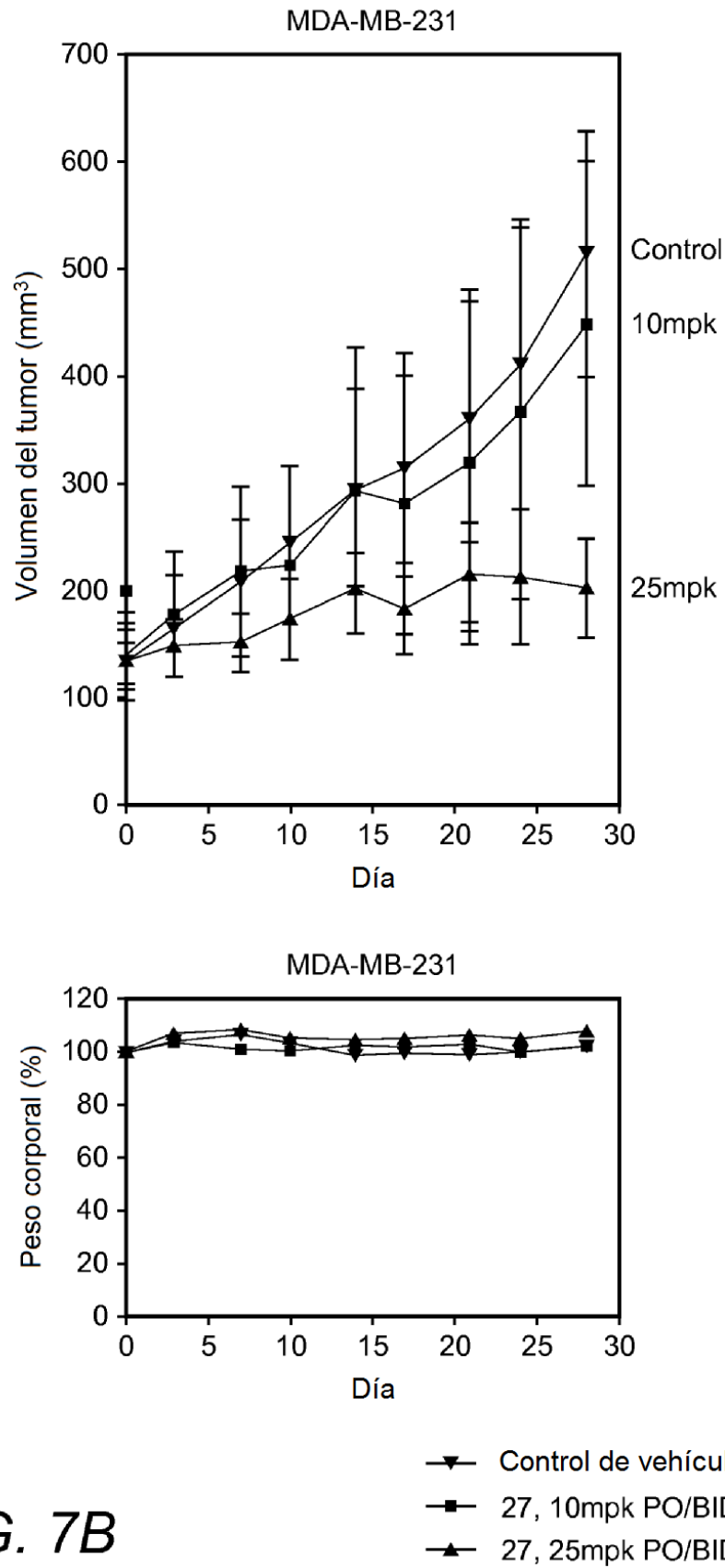


FIG. 7B

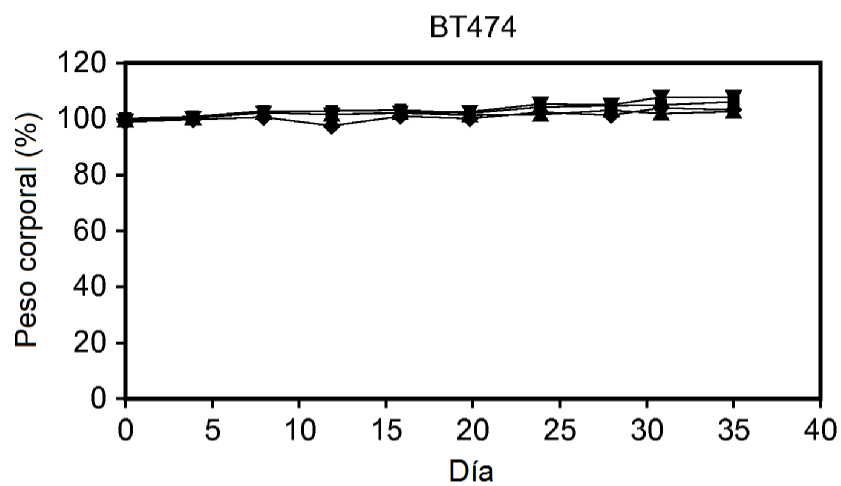
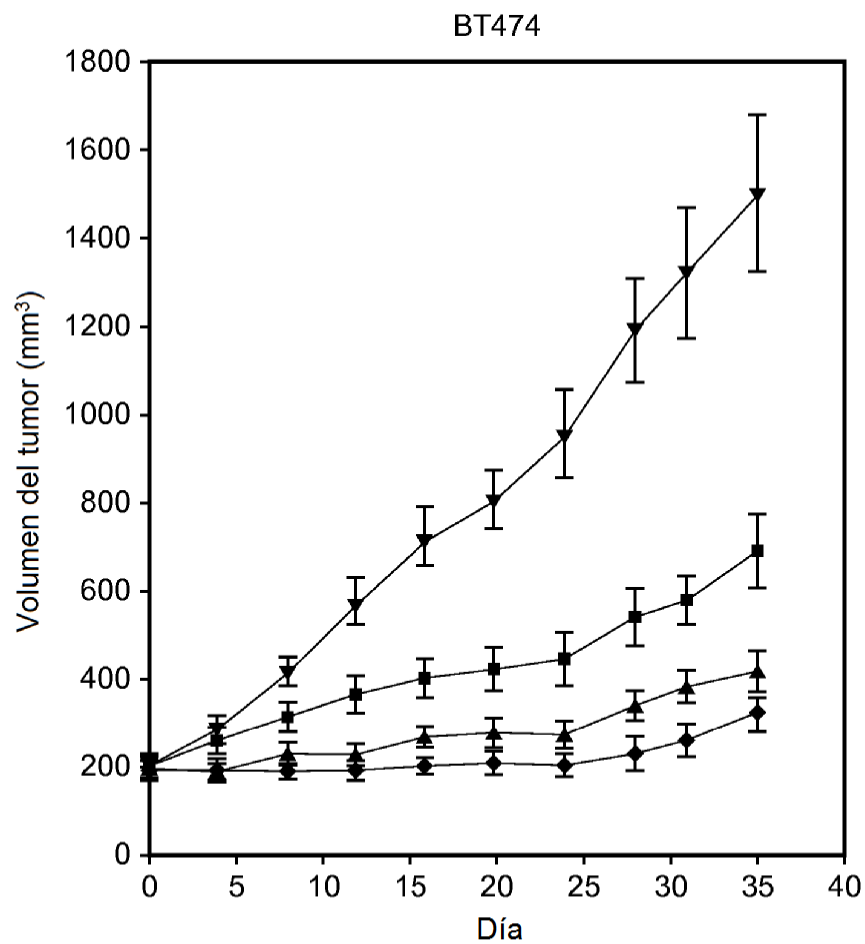


FIG. 7C

- ▼ Control de vehículo
- 27, 10mpk PO/BID Diario
- ▲ 27, 25mpk PO/BID Diario
- ◆ 27, 50mpk PO/BID Diario

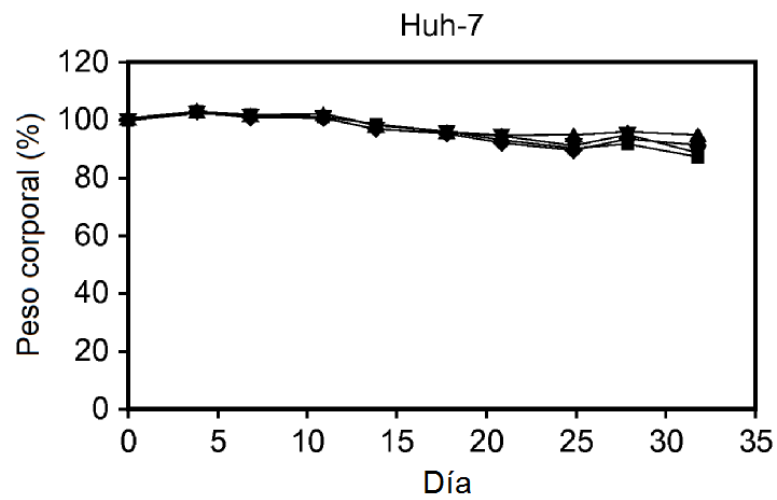
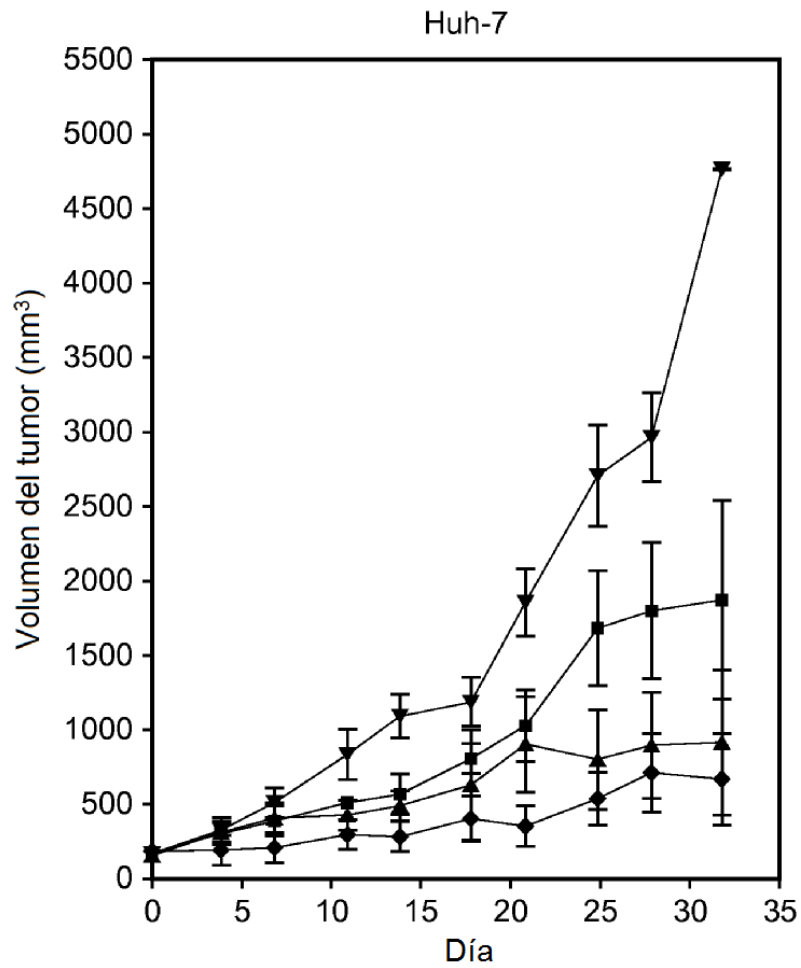
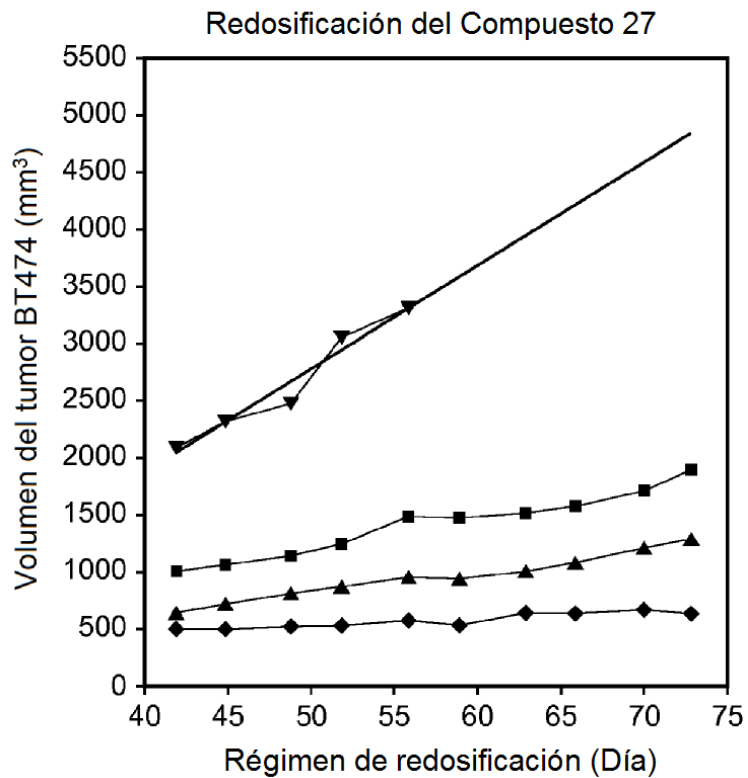
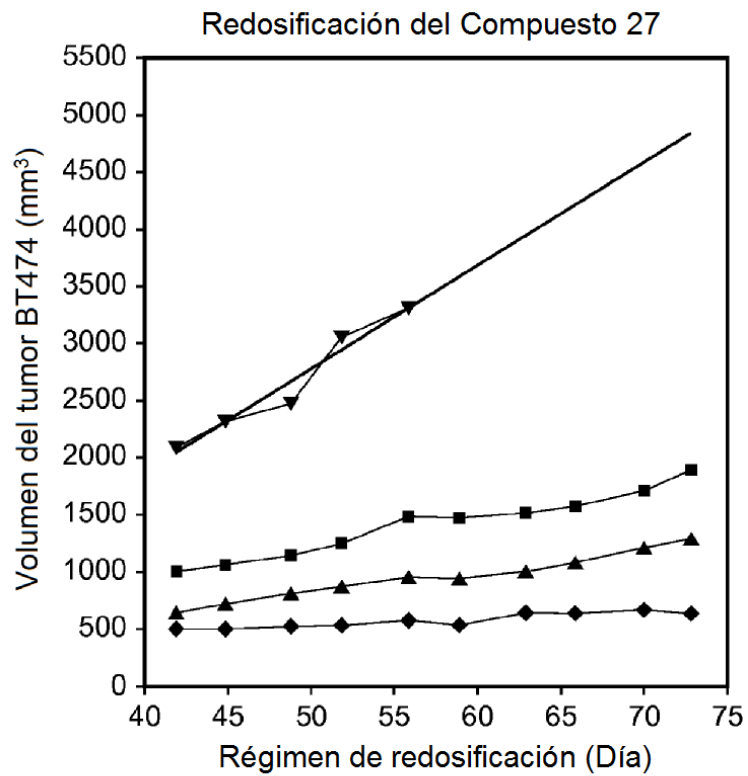


FIG. 7D

- ▼ Control de vehículo
- 27, 10mpk PO/BID Diario
- ▲ 27, 25mpk PO/BID Diario
- ◆ 27, 50mpk PO/BID Diario



- ▼— Control de vehículo
- 27, 10mpk PO/ BID Diario
- ▲— 27, 25mpk PO/ BID Diario
- ◆— 27, 50mpk PO/ BID Diario

FIG. 7E

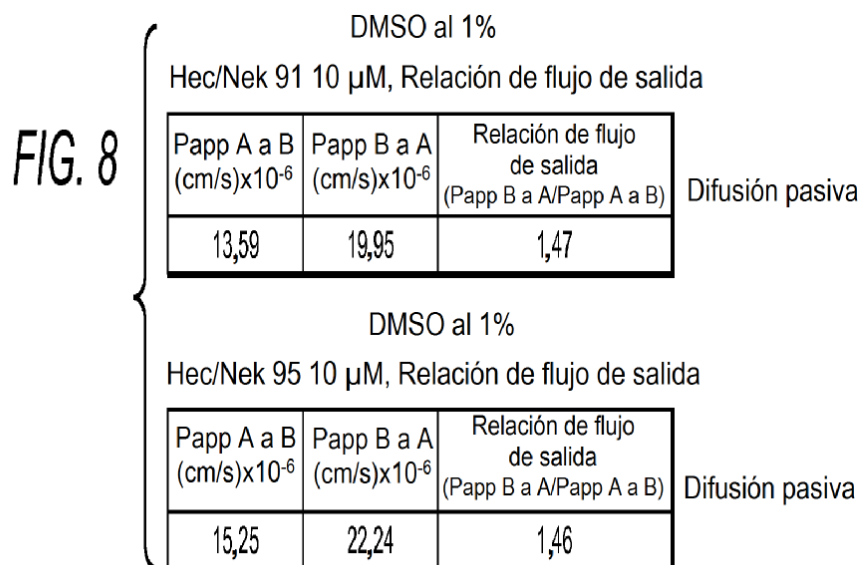


FIG. 9

Cl₅₀ de fármacos de ensayo

