



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 246**

51 Int. Cl.:

C07D 233/70 (2006.01)	C07D 233/84 (2006.01)
C07C 233/88 (2006.01)	C07D 263/38 (2006.01)
C07D 263/46 (2006.01)	C07D 263/48 (2006.01)
C07D 277/34 (2006.01)	C07D 277/36 (2006.01)
C07D 277/38 (2006.01)	A61K 31/42 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 277/42 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03761106 .8**

96 Fecha de presentación : **18.06.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1513818**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de las quinasas de VEGFR-2.**

30 Prioridad: **20.06.2002 US 390813 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.04.2010

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Borzilleri, Robert, M.;**
Tokarski, John, S.;
Bhide, Rajeev, S.;
Zheng, Peter;
Qian, Ligang y
Cai, Zhen-Wei

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Inhibidores heterocíclicos de las quinasas de VEGFR-2.

La presente invención versa acerca de compuestos que inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor VEGFR-2 del factor de crecimiento.

La angiogénesis normal desempeña un importante papel en una variedad de procesos, incluido el desarrollo embrionario, la curación de heridas, la obesidad y varios componentes de la función reproductiva femenina. La angiogénesis indeseable o patológica había sido asociada con estados de enfermedad, incluyendo la retinopatía diabética, la psoriasis, el cáncer, la artritis reumatoide, el ateroma, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma (Fan *et al*, 1995, Trend Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Se cree que la alteración de la permeabilidad vascular desempeña un papel tanto en los procesos normales como en los patofisiológicos (Cullinan-Bove *et al*, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger *et al*, 1993 Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324).

Los receptores tirosina quinasa (RTQ) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranas consisten de forma característica en un dominio que enlaza ligandos extracelulares conectados, por medio de un segmento en la membrana plasmática, con un dominio intracelular tirosina quinasa. El enlace del ligando con el receptor resulta en la estimulación de la actividad de la tirosina quinasa asociada con el receptor, lo que lleva a la fosforilación de los residuos de tirosina tanto en el receptor como en otras proteínas intracelulares, conduciendo a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha han sido identificadas al menos diecinueve subfamilias distintas de RTQ, definidas por la homología de las secuencias de aminoácidos. Una de estas subfamilias está constituida en la actualidad por el receptor de tirosina quinasa de tipo fms Flt o Flt1 (VEGFR-1), el receptor que contiene el dominio del inserto de quinasa, KDR (también denominado Flk-1 o VEGFR-2), y otro receptor de tirosina quinasa de tipo fms, Flt4 (VEGFR-3). Se ha demostrado que dos de estos RTQ relacionados, Flt y KDR, enlazan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con afinidad elevada (De Vries *et al*, 1992, Science 255: 989-991; Terman *et al*, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). El enlace del VEGF con estos receptores expresados en células heterólogas había sido asociado con cambios en estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y los fundentes del calcio. Se ha identificado que el VEGF, junto con el factor de crecimiento de los fibroblastos ácido y básico (aFGF y bFGF), tiene una actividad que, *in vitro*, promueve el crecimiento celular endotelial. Gracias a la expresión restringida de sus receptores, la actividad del factor de crecimiento del VEGF, a diferencia de la de los FGF, es relativamente específica hacia las células endoteliales. La evidencia reciente indica que el VEGF es un importante estimulador tanto de la angiogénesis normal como de la patológica (Jakeman *et al*, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch *et al*, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155) y de la permeabilidad vascular (Connolly *et al*. 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). El documento US 6.262.096 B1 describe inhibidores de aminotiazol de las quinasas dependientes de las ciclinas. La síntesis y la actividad farmacológica de los derivados de aminotiazol son descritas en Ferrand G. *et al*.: "Synthèse et propriétés pharmacologiques de dérivés aminotiazoliques", 1975, European Journal of Medicinal Chemistry, página 549-552.

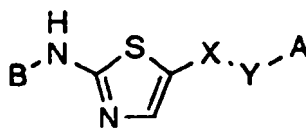
En los adultos, las células endoteliales tienen un índice bajo de proliferación, salvo en casos de remodelación tisular, como cuando curan las heridas y en el ciclo reproductivo femenino y en la adipogénesis. Sin embargo, en estados patológicos como el cáncer, las enfermedades vasculares heredadas, la endometriosis, la psoriasis, la artritis, las retinopatías y la aterosclerosis, las células endoteliales proliferan de manera activa y se organizan en forma de vasos. Tras ser expuestas a estímulos angiogénicos con factores de crecimiento como VEGF y bFGF, las células endoteliales vuelven a entrar en el ciclo celular, proliferan, migran y se organizan en una red tridimensional. La capacidad de los tumores para expandirse y metastatizarse depende de la formación de esta red vascular.

El enlace del VEGF o el bFGF con su correspondiente receptor da por resultado la dimerización, la autofosforilación en los residuos de tirosina y en la activación enzimática. Estos residuos de fosfotirosina sirven de sitios de "ataque" para moléculas específicas, situadas corriente abajo, y la activación enzimática da por resultado la proliferación de las células endoteliales. El trastorno de estas redes debería inhibir la proliferación celular endotelial. El trastorno de la red de FGFR-1 también debería afectar la proliferación de células tumorales, dado que esta quinasa es activada en muchos tipos de tumor, además de las células endoteliales proliferantes. Por último, la evidencia reciente también sugiere que el trastorno de la señalización del VEGF inhibe la migración celular endotelial, proceso crítico en la formación de la red vascular.

La expresión en demasía y la activación de VEGFR-2, FGFR-1 y PDGFR- β en la vasculatura asociada con tumores ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral. La angiogénesis y el subsiguiente crecimiento tumoral son inhibidos por los anticuerpos dirigidos contra el ligando de VEGF y los receptores de VEGF, y por receptores VEGFR-2 solubles truncados (carentes de una secuencia transmembrana y de un dominio citoplasmático de la quinasa). Las mutaciones dominantes introducidas en el interior ya sea de VEGFR-2 o de FGFR-1, que resultan en una pérdida de la actividad enzimática, inhiben *in vivo* el crecimiento tumoral. El cribado antisentido de estos receptores o de sus ligandos afines también inhibe la angiogénesis y el crecimiento tumoral. La evidencia reciente ha dilucidado, en parte, los requerimientos temporales de estos receptores en el crecimiento tumoral. Parece que la señalización del VEGF resulta crítica en el desarrollo tumoral inicial y que el bFGF es más importante en un momento posterior, asociado con la expansión del tumor.

ES 2 337 246 T3

Los compuestos de la presente invención son compuestos de la fórmula



II

B es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, tal como se da a conocer en el presente documento;

A es una benzamida sustituida;

X e Y están seleccionados independientemente del grupo constituido por R^1CR^2 , S, O, SO_2 , SO y NR^3 , con la condición de que al menos uno de X e Y sea R^1CR^2 ;

R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, COR^5 y SO_2R^6 ; y

R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido;

sus enantiómeros, diastereómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

2,4-difluoro-N-metil-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-metil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

N-ciclopropil-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

N-ciclopropil-4-fluoro-3-{2-[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-il]-etil}-benzamida;

N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-{[2-(4-metil-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-({2-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-benzamida;

6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-nicotinamida;

6-{5-[2-(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-etil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-etilamino-etil)-nicotinamida;

4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-tiofen-2-ilmetilbenzamida;

N-bencil-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-piridin-2-ilmetilbenzamida;

4-fluoro-N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-prop-2-inil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-isoxazol-3-il-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-(5-metil-isoxazol-3-y1)-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida; y

N-(2,2-difluoro-3-morfolin-4-il-propil)-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula II y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula II en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente anticancerígeno o citotóxico. En una realización preferida, dicho agente anticancerígeno o citotóxico está seleccionado del grupo constituido por: linomida; inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$; angiostatina; razoxano; tamoxifeno; toremifeno; raloxifeno; droloxifeno; yodoxifeno; acetato de megestrol; anastrozol; letrozol; borazol; exemestano; flutamida; nilutamida; bicalutamida; acetato de ciproterona; acetato de goserelina; leuprolida; finasterida; inhibidores de la metaloproteína; inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno de uroquinasa; anticuerpos del factor de crecimiento; anticuerpos de los receptores del factor de crecimiento, como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa; inhibidores de la serina/treonina quinasa; metotrexato; 5-fluorouracil; purina; análogos de la adenosina; arabinósido de citosina; doxorubicina; daunomicina; epirubicina; idarrubicina; mitomicina-C; dactinomicina; mitramicina; cisplatino; carboplatino; mostaza de nitrógeno; melfalán; clorambucil; busulfano; ciclofosfamida; nitrosureas de ifosfamida; tiotepa; vincristina; Taxol® (paclitaxel); Taxotere® (docetaxel); análogos de la epotilona; análogos de la discodermolida; análogos de la eleuterobina; etopósido; tenipósido; amsacrina; topotecano; flavopiridoles; modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del proteasoma, como Velcade® (bortezomib).

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la proteína quinasa del receptor VEGFR-2 del factor de crecimiento en una especie mamífera.

Además, se da a conocer el uso de un compuesto de la fórmula II para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la tirosina quinasa del receptor VEGFR-2 del factor de crecimiento en una especie mamífera.

Por último, se da a conocer el uso de VEGFR-2 para tratar una enfermedad proliferativa en una especie mamífera. En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es el cáncer.

Las que siguen son definiciones de los términos usados en la presente memoria. La definición inicial proporcionada para un grupo o un término en el presente documento se aplica a ese grupo o término en toda la presente memoria, individualmente o como parte de otro grupo, a no ser que se indique lo contrario.

El término “alquilo” se refiere a grupos no sustituidos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos no sustituidos con entre 1 y 4 átomos de carbono.

La expresión “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo sustituido con, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, tales como halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, arilo, alcanoilo, arilo, alcanoilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los dos sustituyentes amino están seleccionados de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, arilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltion, ariltion, aralquiltion, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo sulfonamido sustituido con SO_2NH_2 , nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo carbamilo sustituido con CONH_2 , por ejemplo CONH alquilo, CONH arilo, CONH aralquilo o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados de alquilo, arilo o aralquilo; alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, en el que, como se ha señalado anteriormente, si el sustituyente se sustituye adicionalmente, será alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, como los grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente por medio de un grupo alquilo, tal como el bencilo.

La expresión “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo sustituido con, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, tales como alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanoilo, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carbóxicarboxilo, carbamilo, amido, alcóxicarbonilo, alquiltion, ariltion, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, arilo. El sustituyente puede ser sustituido adicionalmente por hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido que, por ejemplo, es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomos de carbono, por ejemplo piridina, tetrazol, indazol.

El término “alquenilo” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de entre 2 y 20 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 15 átomos de carbono, y más preferentemente entre 2 y 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro dobles enlaces.

5 La expresión “alquenilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo sustituido con, por ejemplo, uno o dos sustituyentes, tales como halo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcaniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo.

10 El término “alquinilo” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de entre 2 y 20 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 15 átomos de carbono, y más preferentemente entre 2 y 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro triples enlaces.

15 La expresión “alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo sustituido con, por ejemplo, un sustituyente, tal como halo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcaniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclo, por ejemplo imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo.

20 El término “cicloalquilo” se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburos saturados, opcionalmente sustituidos, que contiene preferentemente de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo, que pueden fusionarse adicionalmente con un anillo carboxílico C₃-C₇ insaturado. Grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo, tal como se han descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo.

25 Los términos “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático, plenamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que es, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden también opcionalmente ser cuaternizados. El grupo heterocíclico puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

35 Grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de morfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo.

45 Grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, cromonilo, cumarino, cinolinilo, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazolinilo, benzofurazano, benzotiopirano, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirano, sulfona de dihidrobenzotiopirano, dihidrobenzopirano, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, indolilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo.

50 Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo o aralquilo, tal como se han descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo. También incluidos están los heterociclos menores, como los epóxidos y las aciridinas.

El término “heteroátomos” incluirá el oxígeno, el azufre y el nitrógeno.

60 Los compuestos de la fórmula II pueden formar sales que están también dentro del ámbito de la presente invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

65 Los compuestos de la fórmula II pueden formar sales con metales alcalinos como el sodio, el potasio y el litio, con metales alcalinos térreos como el calcio y el magnesio, con bases orgánicas como la dicitclohexilamina, la tributilamina, la piridina y con aminoácidos como la arginina y la lisina. Tales sales pueden formarse como es conocido a las personas expertas en la técnica.

Los compuestos de la fórmula II pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y varios más (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos). Tales sales pueden formarse como es conocido a las personas expertas en la técnica. Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas").

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos conforme a la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Muy en particular, abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse mediante procedimientos físicos, como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden ser obtenidos a partir de los racematos mediante los procedimientos convencionales, como, por ejemplo, la formación de sal como un ácido ópticamente activo, seguida por la cristalización.

Debiera comprenderse además que los solvatos (por ejemplo, los hidratos) de los compuestos de la fórmula II están también dentro del ámbito de la presente invención. Los procedimientos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos heterociclos son inhibidores de las proteína quinasas. Más específicamente, inhiben los efectos del VEGF, una propiedad de valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con la angiogénesis y/o una permeabilidad vascular aumentada, como el cáncer. La invención versa acerca de una composición farmacéutica del compuesto de la fórmula II, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en mamíferos. En particular, la referida composición farmacéutica se espera que inhiba el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con el VEGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes del VEGF para su desarrollo y difusión, incluyendo, por ejemplo, los cánceres de la vejiga, de células escamosas, de la cabeza, colorrectales, esofágicos, ginecológicos (como los de ovario), pancreáticos, de mama, de próstata, de pulmón, de vulva, de piel, de cerebro, del tracto genitourinario, del sistema linfático (como el de tiroides), de estómago, de laringe y de pulmón. En otra realización, los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento de trastornos no cancerosos, como la diabetes, la retinopatía diabética, la psoriasis, la artritis reumatoide, la obesidad, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma, las nefropatías agudas y crónicas (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes), el ateroma, la restenosis arterial, las enfermedades autoinmunes, la inflamación aguda y las enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez y la degeneración macular. La invención también versa acerca de la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero, del tratamiento de la aterosclerosis, del eccema, de la esclerodermia y del hemangioma. Los compuestos de la presente invención poseen una buena actividad contra la tirosina quinasa del receptor del VEGF a la vez que poseen alguna actividad contra otras tirosina quinasas.

Así, conforme a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, como un ser humano.

Conforme a una característica adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para producir un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en una especie mamífera.

El tratamiento antiproliferativo, antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido con anterioridad en el presente documento puede ser aplicado como terapia única o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en combinación con agentes y tratamientos anticancerígenos y citotóxicos conocidos, incluyendo la radiación. Si se formula a una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito más abajo, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación autorizada. Los compuestos de la fórmula II pueden usarse de manera secuencial con agentes y tratamientos anticancerígenos o citotóxicos conocidos, incluyendo la radiación, cuando una formulación de combinación resulta apropiada.

En el campo de la oncología médica es práctica normal usar una combinación de formas diferentes de tratamiento para tratar a cada paciente de cáncer. En la oncología médica, el otro o los otros componentes de tal tratamiento conjunto, además del tratamiento antiproliferativo, antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido en el presente documento anteriormente, pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede cubrir tres categorías principales del agente terapéutico:

- (i) agentes antiangiogénicos que actúan mediante mecanismos diferentes de los definidos con anterioridad en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$, angiostatina, razoxano);
- (ii) agentes citostáticos, como los antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, boraol, exemestano), antihormonas, antiprogéstágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de la LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de la testosterona 5α -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno de uroquinasa) e inhibidores de la función de crecimiento (tales factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos; tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento; anticuerpos de los receptores del factor de crecimiento, como Avastin[®] (bevacizumab) y Erbitux[®] (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y
- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, según se usan en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como el metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracil, purina y análogos de la adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales de intercalación (por ejemplo, antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados del platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfano, ciclofosfámid, nitrosureas de ifosfamida, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de vinca como la vincristina y taxoides como Taxol[®] (paclitaxel), Taxotere[®] (docetaxel) y agentes de microtúbulos más nuevos, como los análogos de epotilona, los análogos de discodermolida y los análogos de eleuterobina); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, los flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del proteasoma, como Velcade[®] (bortezomib).

Tal como se ha afirmado anteriormente, los compuestos de la fórmula II de la presente invención son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o reductores de la permeabilidad vascular. Se espera que tales compuestos de la invención sean útiles en una amplia gama de estados de enfermedad, incluyendo cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, obesidad, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares asociadas con la proliferación de vasos retinianos, como la retinopatía diabética.

Más específicamente, los compuestos de la fórmula II son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón microcelular, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello uterino, de tiroides, de próstata y de piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoyéticos de origen linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de las células pilosas y linfoma de Burkett;
- tumores hematopoyéticos de origen mielóide, incluyendo leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de una enfermedad que presente una proliferación celular anormal, por ejemplo hiperplasia benigna de la próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis posterior a una angioplastia o cirugía vascular, formación hipertrófica de cicatrices, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplantes, *shock* endotóxico e infecciones fúngicas.

Los compuestos de la fórmula II pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es aberrante en una variedad de enfermedades humanas. Como moduladores de la apoptosis, los compuestos de la fórmula II serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo los tipos mencionados anteriormente en el presente documento), en las infecciones virales (incluyendo el herpesvirus, el poxvirus, el virus de Epstein-Barr, el virus de Sindbis y el adenovirus), en la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con el VIH, en las enfermedades autoinmunes (incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la glomerulonefritis autoinmune mediada, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diabetes mellitus autoinmune), en los trastornos neurodegenerativos (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la retinitis pigmentosa, la atrofia muscular espinal y la degeneración cerebelar), en los síndromes mielodisplásicos, en la anemia aplásica, en la lesión isquémica asociada con los infartos de miocardio, en la apoplejía y la lesión por reperfusión, en la arritmia, en la aterosclerosis, en las enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, en las enfermedades hematológicas (incluyendo la anemia crónica y la anemia aplásica), en las enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo la osteoporosis y la artritis), en la rinosinusitis sensible a la aspirina, en la fibrosis quística, en la esclerosis múltiple, en las enfermedades del riñón y en el dolor del cáncer.

Los compuestos de la fórmula II son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una elevada incidencia de la actividad de la tirosina quinasa, tales como los tumores de colon, pulmonares y pancreáticos. Mediante la administración de una composición (o de una combinación) de los compuestos de la presente invención se reduce el crecimiento de los tumores en un huésped mamífero.

Los compuestos de la fórmula II también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades distintas del cáncer que pueden estar asociadas con las redes de transducción de señales que operan mediante el receptor del factor de crecimiento VEGFR-2.

Los compuestos de la presente invención pueden estar formulados con un vehículo o diluyente farmacéutico para la administración oral, intravenosa o subcutánea. La composición farmacéutica puede estar formulada de una manera clásica usando vehículos, diluyentes y aditivos sólidos o líquidos apropiados para el modo de administración deseada. Oralmente, los compuestos pueden ser administrados en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos. Los compuestos pueden ser administrados en un intervalo de dosificación de 0,05 a 200 mg/kg/día, en una única dosis o en 2 a 4 dosis divididas.

Pueden emplearse los siguientes análisis para comprobar la actividad de un compuesto como inhibidor de la actividad de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento.

Ensayos de quinasa de VEGFR-2 y FGFR-1

Reactivos	Concentración final	
	VEGFR-2	FGFR-1
<u>Solución madre</u>		
Tris pH 7,0	hasta mM	20 mM
ASB 10 mg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
Munch (1M)	1,5 mM	0,5 mM
MgCl ₂ (1M)	—————	0,5 mM
DTT (1M)	0,5 mM	0,5 mM
Reserva enzimática en glicerol al 10% (1 mg/ml)	7,5 ng/rxn	30 ng/rxn
Poli glu/tir (10 mg/ml)	75 µg/ml	30 µg/ml
ATP (1 mM)	2,5 µM	1,0 µM
γ-ATP (10 µCi/ml)	0,5 µCi/ml	0,5 µCi/ml

Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo de VEGFR-2 o FGFR-1 contienen el sustrato sintético poli glu/tir (4:1), ATP, ATP-γ-³³P y un tampón que contiene Mn⁺⁺ y/o Mg⁺⁺, DTT, ASB y tampón Tris. La reacción se inicia con la adición de la enzima y, tras 60 minutos a TA, se termina con la adición de TCA al 30% hasta una concentración final de TCA al 15%. Los inhibidores se llevan hasta 10 mM en DMSO al 100%. Los ensayos se preparan en un formato de 96 pocillos por cuadruplicado. Los compuestos se diluyen 1:500 en DMSO al 100% y después 1:10 en agua para una concentración final de DMSO del 10%. Se añaden 10 µL de DMSO al 10% a las filas B-H es un formato de 96 pocillos. Se añaden 20 µL del compuesto a la fila A con una concentración 5 veces más elevada que las condiciones en curso. Se transfieren 10 µL a cada fila, seguido por seis diluciones seriadas con mezcla, y en la fila F se descartan 10 µL. La fila G es un control sin compuesto alguno, y la fila H es un control sin compuesto y sin enzima. La enzima y el sustrato se distribuyen usando una estación Tomtec Quadra.

Las placas se cubren con tapas engomadas de placa, se incuban a 27°C durante 60 minutos y, después, se precipitan en ácido con TCA durante 20 minutos sobre hielo. El precipitado se transfiere a microplacas UniFilter-96 GF/C usando un cosechador, ya sea el Tomtec o el Packard FilterMate. La actividad se determina cuantizando la radiactividad incorporada usando un contador Packard Top-Count de centelleo de microplacas siguiendo la adición de un cóctel de

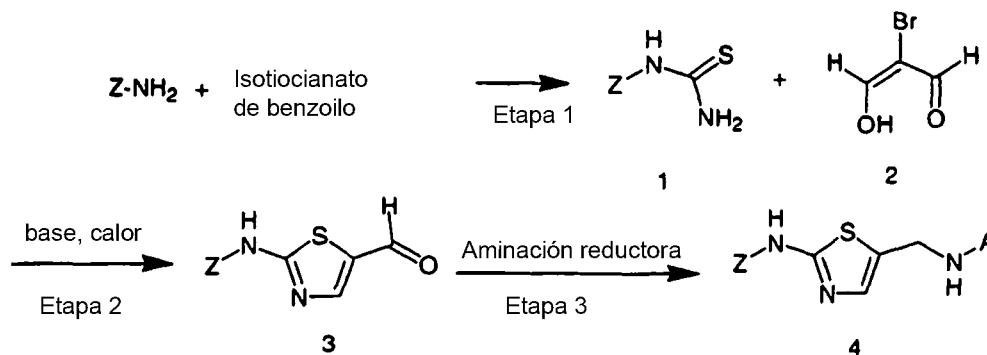
Ensayo de PDGFR- β

Se sometió a ensayo la tirosina quinasa del receptor humano PDGFR- β usando el polímero sintético poli(Glu₄/Tir) (Sigma Chemicals) como sustrato fosfoceptor. Cada mezcla de reacción consistió en un volumen total de 50 μ L y contenía 200 ng de enzima expresada en baculovirus, 64 μ g/ml de poli(Glu₄/Tir), 3,6 μ M de ATP y 0,7 μ Ci de [γ ³³P] ATP. La mezcla también contenía 20 mM de tampón HEPES con un pH de 7,0, 5 mM de MnCl₂, 150 mM de NaCl, 0,5 mM de DDT, y 25 μ g/ml de albúmina de suero bovino. Las mezclas de reacción se incubaron a 27°C durante 60 minutos y se determinó la actividad de la quinasa mediante cuantización de la cantidad de fosfato radiactivo transferido al sustrato de poli(Glu₄/Tir). La incorporación se midió con la adición de ácido tricloroacético frío. Los precipitados se recogieron en placas UniFilter GF/C (Packard Instrument Co., Meriden, Connecticut) usando un cosechador universal Filtermate y cuantizados usando un contador de centelleo líquido TopCount de 96 pocillos (Packard Instrument Co., Meriden, Connecticut). Los compuestos fueron disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración de 10 mM y fueron evaluados a seis concentraciones diluidas cuatro veces, cada uno por triplicado. La concentración final de DMSO en los ensayos de quinasa fue de 0,5%, que se demostró que no tenía efecto alguno en la actividad de la quinasa. Los valores CI₅₀ se obtuvieron mediante análisis de regresión no lineal y tienen un coeficiente de variancia (DT/media, n = 6) = 10%.

Los presentes compuestos inhiben las quinastas de VEGFR-2, FGFR-1 y PDGFR- β con valores de CI₅₀ entre 0,001 y 25 μ M.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante procedimientos como los ilustrados en los siguientes Esquemas I a III. Los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de la reacción pueden ser seleccionados fácilmente por una persona con un dominio normal de la técnica. Los materiales de inicio están disponibles comercialmente o se preparan con facilidad por una persona con un dominio normal de la técnica.

Esquema 1



Etapa 1

Se hace reaccionar una anilina, opcionalmente sustituida, con isotiocianato, como el isotiocianato de benzoilo en un disolvente inorgánico como la acetona, preferentemente a temperaturas elevadas para dar tioureas de la fórmula 1 del esquema 1.

Etapa 2

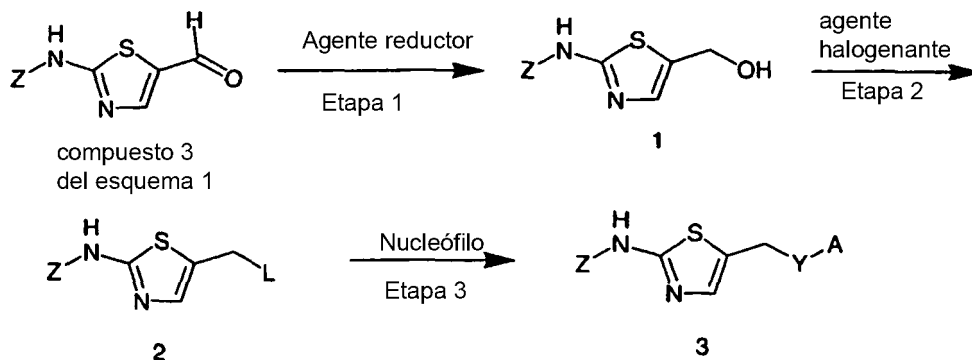
Puede hacerse reaccionar un tiourea, opcionalmente sustituida, tal como la piridilotiourea, con 2-bromo-3-hidroxipropenal en presencia de una base, como el acetato de sodio, para obtener un derivado 3 de carbaldehído de 2-aminotiazol del esquema 1.

Etapa 3

El compuesto de la fórmula 3 del esquema 1 puede entonces ser tratado con una amina, como la anilina, en presencia de un agente reductor, como el cianoborohidruro de sodio o el trietilsilano en presencia de TFA, para formar el compuesto de la fórmula 4 del esquema 1.

ES 2 337 246 T3

Esquema 2



Etapa 1

Un compuesto de la fórmula 3 del esquema 1 puede ser reducido con un agente reductor, como el borohidruro de potasio para obtener el compuesto 1 derivado de alcohol del esquema 2.

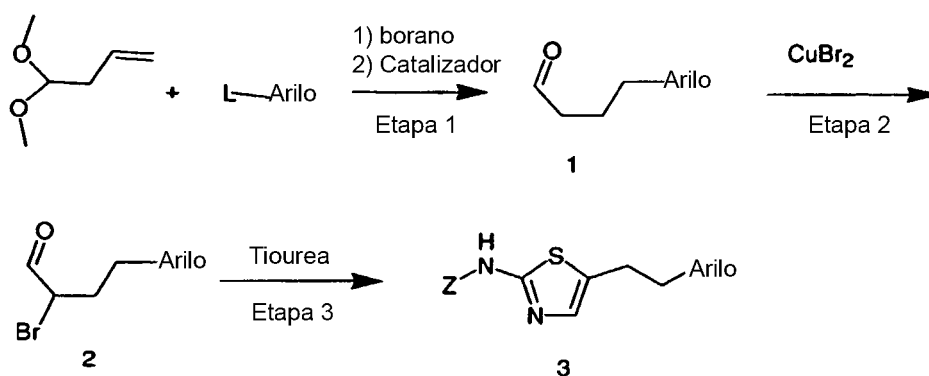
Etapa 2

Un compuesto de la fórmula 1 del esquema 2 puede ser tratado a continuación con un agente halogenante, como el cloruro de tionilo, para formar el compuesto 2 del esquema 2.

Etapa 3

Un compuesto de la fórmula 2 del esquema 2 puede ser alquilado a continuación con un nucleófilo, como fenol, tiofenol o anilina, para dar el compuesto 3 del esquema 2.

Esquema 3



Etapa 1

Un arilo o un haluro de heteroarilo como el 3-carboxi bromobenceno podría acoplarse con un derivado de borado obtenido del tratamiento de un alqueno como el dialcoxibuteno con un derivado de borano como 9-BBN en presencia de un catalizador como el paladio (0) seguido por la desprotección de un grupo protector, si lo hay, produciría un aldehído de la fórmula 1 del esquema 3.

Etapa 2

Un compuesto de la fórmula 1 del esquema 3 puede entonces ser tratado con un agente halogenante como el bromuro de cobre para formar el compuesto 2 del esquema 3.

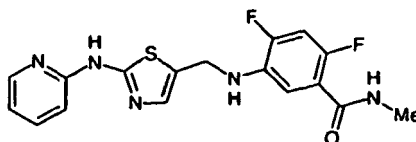
Etapa 3

A continuación, un compuesto de la fórmula 2 del esquema 3 puede ser ciclizado con una tiourea apropiada, como 1-(2-piridilo)-2-tiourea, para obtener el compuesto de la fórmula 3 del esquema 3.

Además, pueden prepararse otros compuestos de la fórmula I usando procedimientos conocidos generalmente para las personas versadas en la técnica. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan procedimientos adicionales para la preparación de los compuestos de la presente invención.

La invención será descrita adicionalmente ahora por medio de los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C), a no ser que se indique lo contrario. Las purificaciones HPLC preparativas de fase inversa (RP) se hicieron en columnas C18 de fase inversa (RP) usando mezclas de agua/metanol con o sin TFA al 0,1% como solución tampón. Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por al menos RMN de protón y LC/MS. Durante el tratamiento de extracción de las reacciones, el extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), a no ser que se mencione lo contrario. Se usan las siguientes abreviaturas para los reactivos comúnmente utilizados: NMM: N-metilmorfolina; DIBAL: híbrido de diisobutilaluminio; reactivo BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(trimetilamino)fosfonio; DCE: dicloroetano; K₂CO₃: carbonato potásico; KOH: hidróxido potásico; DCC: dicitclohexil carbodiimida; EDCl: clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; TA: temperatura ambiente; HOBt: hidroxibenzotriazol; DCM: diclorometano; CbzCl: cloruro de clorobenzoilo; NaHCO₃: bicarbonato sódico; HCl: ácido clorhídrico; TFA: ácido trifluoroacético; NH₄Cl: cloruro amónico; DIPEA: diisopropilamina; Et₃N: trietilamina; Na₂SO₄: sulfato sódico; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DPPA: difenilfosforilazida; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; EtOAc: acetato de etilo.

Ejemplo 1



2,4-difluoro-N-metil-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida

Etapa A

A una solución de 1-(2-piridilo)-2-tiourea (765 mg, 5,0 mmol) en acetona (14 mL) se añadió lentamente 2-bromo-3-hidroxipropenal (755 mg, 5,0 mmol; para la preparación, véase J. Org. Chem. 28, 3243, 1963) en acetona (14 mL) durante un periodo de 5 min. Tras agitar durante 1,5 horas, se formó un precipitado. Los sólidos fueron separados, se lavaron con acetona (10 mL) e incorporados a continuación en un disolvente mixto (etanol/agua = 1/1,9 mL). A esta suspensión se añadió acetato sódico (1,23 g, 15,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 75°C durante 1 hora. Tras enfriar a TA, se filtró la mezcla y los sólidos se levaron con agua (10 mL) y se secaron al vacío para dar el compuesto A, 2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-carbaldehído (533 mg, 52%) como un sólido. LC/MS; (M+H)⁺ = 206.

Etapa B

A una suspensión del compuesto A (205 mg, 1,0 mmol) y 5-amino-2,4-difluoro-N-metil-benzamida (186 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (9 mL) a TA se añadieron ácido trifluoroacético (3 mL) y trietilsilano (232 mg, 2,0 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 horas y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano, lavado con una solución de bicarbonato sódico, secado y concentrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol entre el 2% y el 5% en cloroformo para dar el compuesto base, Ejemplo 1 (280 mg, 75%) como un sólido amarillo claro. LC/MS; (M+H)⁺ = 376.

La 5-amino-2,4-difluoro-N-metil-benzamida intermedia se preparó como sigue.

ES 2 337 246 T3

Etapa A

5 A una suspensión de ácido 2,4-difluorobenzoico (9,985 g, 63,2 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (30 mL) a 0°C se añadió ácido nítrico fumante (30 mL) durante 30 minutos. Se permitió que la mezcla se calentase hasta la TA y se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla homogénea se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío para dar ácido 2,4-difluoro-5-nitrobenzoico (12,56 gm, 98%) como un sólido amarillo claro.

Etapa B

10 A una solución de ácido 2,4-difluoro-5-nitrobenzoico (0,998 g, 4,91 mmol) en etanol (50 mL) se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (107 mg) y la mezcla fue hidrogenada a 206,84 kPa. Después de 2 horas, la mezcla fue desgasificada y filtrada, y el filtrado se concentró al vacío para dar ácido 2,4-difluoro-5-aminobenzoico (0,83 g, 97%) como un sólido de color canela. LC/MS (ESI); (M-H)⁻ = 172.

Etapa C

15 A una solución de ácido 2,4-difluoro-5-aminobenzoico (1,73 g, 10,0 mmol) en DMF (40 mL) se añadieron sucesivamente EDCI (1,62 g, 12,0 mmol), HOBt (2,30 g, 12,0 mmol) y metilamina (6,0 mL, 12,0 mmol, 2 M en MeOH) en ese orden a TA. Tras agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ (3x50 mL), seguido de 10% LiCl al 10% (50 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 5-amino-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida (0,76 g, 41%) como un sólido parduzco. MS (M+H)⁺ = 187. Se usó sin purificación ulterior (pureza > 92% por HPLC).

25 Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 1. El sustituyente R es según se define en la tabla siguiente.



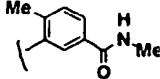
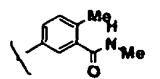
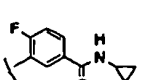
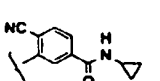
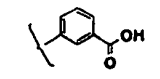
35

Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
40 2		4-fluoro- <i>N</i> -metil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	74	358
45 3		2-fluoro- <i>N</i> -metil-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	39	358

55

60

65

Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
4		4, <i>N</i> -dimetil-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	50	354
5		2, <i>N</i> -dimetil-5-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	62	354
6		<i>N</i> -ciclopropil-4-fluoro-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	81	384
7		4-ciano- <i>N</i> -ciclopropil-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	45	391
8		ácido 3-[[2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-ilmetil]-amino]benzoico	46	307

Las anilinas con *N*-metil amidas requeridas para los ejemplos anteriores se prepararon de una manera similar a la preparación de 5-amino-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida a partir de ácidos benzoicos comercialmente disponibles.

La 5-amino-4-fluoro-metilbenzamida para el Ejemplo 2 se preparó como sigue.

Etapas A

Una mezcla de ácido 3-nitro-4-fluorobenzoico (1,85 g, 10,0 mmol) en MeOH (10 mL) y Pd/C al 5% (100 mg) fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno y durante 6 horas. El catalizador fue eliminado por filtración, se lavó con metanol y las sustancias volátiles fueron eliminadas al vacío para dar el compuesto 8A, ácido 3-amino-4-fluorobenzoico, como un sólido amarillo claro (1,50 g, 9,67 mmol, 97%).

Etapas B

A una solución de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico (1,50 g, 9,67 mmol) en DMF (30 mL) se añadieron sucesivamente EDCI (1,57 g, 11,6 mmol), HOBt (2,23 g, 11,6 mmol) y metilamina (5,8 mL, 11,6 mmol, 2M en MeOH). Tras agitar durante 2 horas a TA, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (100 mL), lavada con agua, NaHCO₃ (sat. 3x50 mL), y después con LiCl al 10% (50 mL). La capa orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto base (0,54 g, 3,20 mmol, 33%) como un sólido parduzco. LC/MS; (M+H)⁺ = 167; y fue usado sin purificación ulterior (pureza > 91% por HPLC).

La anilina, 3-amino-4-ciano-*N*-ciclopropilbenzamida, requerida para el Ejemplo 7 fue preparada acoplando ácido 3-amino-4-cianobenzoico con la ciclopropil amina de manera similar al procedimiento descrito para el Ejemplo 2.

El compuesto del Ejemplo 6 también puede fabricarse mediante un procedimiento alternativo.

A una mezcla de 2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-carbaldehído (41 mg, 0,2 mmol), 3-amino-4-fluoro-*N*-ciclopropilbenzamida (40,0 mg, 0,21 mmol) en TFA/DCM (1:1) (1 mL) se añadió trietilsilano (0,1 mL) a TA. La mezcla fue agitada durante 1 hora tras la adición. La mezcla se concentró y el residuo se hizo alcalino con una solución de NaOH

ES 2 337 246 T3

2N. La mezcla fue extraída con DCM (3X10 mL) y el extracto se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; acetato de etilo) para dar el Ejemplo 6 como un sólido, 62 mg (81%). MS: m/z 384 (M+H)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,03 (m, 3 H), 6,85 (m, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,49 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 0,67 (m, 2 H), 0,54 (m, 2 H). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 167,1, 159,2, 152,6 (d, J = 221,3 Hz), 151,8, 146,4, 137,9, 135,8 (d, J = 10,1 Hz), 135,1, 131,0, 127,6, 115,9, 115,4, 114,0 (d, J = 10,1 Hz), 111,7, 110,8, 39,0, 23,1, 5,8.

Ejemplo 9



N-ciclopropil-4-fluoro-3-{metanosulfonil-[2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-ilmetil]amino}-benzamida

Etapa A

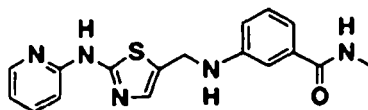
A una solución de 2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbaldehído (410 mg, 2 mmol) en etanol (15 mL) y DMF (5 mL) se añadió borohidruro de potasio (120 mg). La mezcla resultante fue agitada a TA durante 1 h, apagada con una solución de ácido sulfúrico al 10% y concentrada al vacío. El residuo fue extraído con metanol, y la solución de metanol se concentró. El material crudo fue diluido con agua y filtrado, y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto 9A, [2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il]metanol (385 mg, 93%) como un sólido. LC/MS; (M+H)⁺ = 208.

Etapa B

Una mezcla del Compuesto 9A (20,7 mg, 0,1 mmol), *N*-ciclopropil-4-fluoro-3-metanosulfonilaminobenzamida (326 mg, 0,12 mmol), trifenilfosfina (31,3 mg, 0,15 mmol) y DEAD (20 mg, 0,15 mmol) en THF (0,5 mL) fue agitada a TA durante 2 horas y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y purificado de nuevo mediante HPLC preparativo. Se recogieron las fracciones apropiadas, se neutralizaron con una solución de bicarbonato sódico y se liofilizaron para dar *N*-ciclopropil-4-fluoro-3-(metanosulfonil-[2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-ilmetil]-amino}benzamida (12 mg, 26%) como un sólido incoloro. MS: [M+H]⁺ = 462.

Se preparó *N*-ciclopropil-4-fluoro-3-metanosulfonilaminobenzamida mediante el tratamiento de *N*-ciclopropil-4-fluoro-3-aminobenzamida (preparada mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 1) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de piridina mediante el procedimiento estándar.

Ejemplo 10



N-Metil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}benzamida

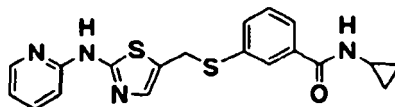
Etapa A

Una mezcla de [2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il]metanol (414 mg, 2 mmol) y cloruro de tionilo (0,2 mL) en diclorometano (25 mL) fue agitada a 0°C durante 1 hora y después concentrada al vacío. El compuesto crudo 10A, (5-clorometil-tiazol-2-il)-piridin-2-il-amina (16 mg) se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa B

Una mezcla del compuesto 10A (16 mg, 71 mmol) y 3-amino-*N*-metil-benzamida (12 mg, 78 mmol) en DMF (0,7 mL) fue agitada a TA durante 2,5 horas, diluida con una solución de cloruro de litio al 10%, secada (Na₂SO₄) y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol entre el 2 y el % en cloroformo para dar *N*-metil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-ilmetil]amino}benzamida (2,5 mg, 10%). MS: [M+H]⁺ = 440.

Ejemplo 11

*N*-ciclopropil-3-[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-benzamida

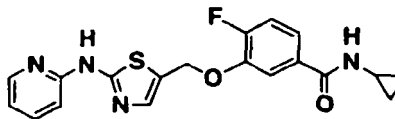
Etapa A

Una mezcla de ácido 3-mercaptopbenzoico (308 mg, 2 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite, 160 mg, 4 mmol) fue agitada a TA bajo argón durante 10 minutos y después se enfrió hasta 0°C y se añadió sal de clorhidrato de (5-clorometil-tiazol-2-il)piridin-2-il-amina (262 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción resultante fue agitada a 0°C durante 1 hora y acidificada con una solución de sulfato ácido de potasio 1N hasta un pH = 4. La mezcla fue filtrada y el sólido recogido fue lavado con agua y secado al vacío para dar el compuesto 11A, ácido 3-[2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-ilmetilsulfanil]benzoico, que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa B

El compuesto crudo 11A (~ 1 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se añadieron ciclopropilamina (0,2 mL, 4 mmol, exceso) y reactivo BOP (445 mg, 1 mmol) en ese orden. La mezcla fue agitada a TA durante 1 hora y después diluida con agua. El sólido fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío. El sólido crudo fue recrystalizado a partir de acetato de etilo para dar el compuesto base (310 mg, 81%). MS: [M+H]⁺ = 383.

Ejemplo 12

*N*-ciclopropil-4-fluoro-3-[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzamida

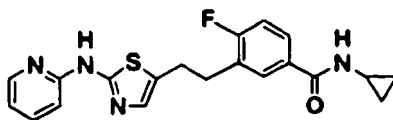
Etapa A

A una mezcla de ácido 3-hidroxi-4-fluorobenzoico (1,56 g, 10 mmol), ciclopropilamina (0,6 g, 10,5 mmol), trietilamina (1,02 g, 10 mmol) y HOBt (0,3 g, 2 mol) en DMF (10 mL) se añadió EDCI (2,0 g, 10,5 mmol) a TA. La mezcla fue agitada a TA durante la noche. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (3X20 mL). El extracto fue lavado con agua y concentrado para dar 3-hidroxi-4-fluoro-N-ciclopropilbenzamida como un sólido (1,2 g, 61,5%).

Etapa B

A una suspensión de NaH (16 mg, 60% in aceite) en DMF (1 mL) se añadió una solución de 3-hidroxi-4-fluoro-N-ciclopropilbenzamida (58,5 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 mL) a TA. Después de 10 minutos, se añadió clorhidrato de (5-clorometiltiazol-2-il)piridin-2-ilamina (Ejemplo 10A) (52,4 mg, 0,2 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 1 hora y vertida sobre hielo. La mezcla fue neutralizada con una solución de KHSO₄ 1N y los precipitados fueron recogidos, lavados con agua y acetato de etilo para dar el compuesto base como un sólido amarillo claro (25,2 mg, 33%). MS m/z 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 13



N-ciclopropil-4-fluoro-3-{2-[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-il]-etil}-benzamida

Etapa A

Una solución de 3-butenal dietil acetal (144 mg, 1 mmol) y 9-BBN (0,5 M en THF, 2,2 mL, 1,1 mmol) fue agitada a TA durante 1 hora. La mezcla fue concentrada y al residuo se añadieron benceno (2 mL), EtOH (1 mL), una solución acuosa de Na₂CO₃ (2M, 1 mL), 3-bromo-4-fluoro-N-ciclopropilbenzamida (127 mg, 0,5 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (40 mg). La mezcla resultante fue agitada a 80°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla fue enfriada a TA y diluida con acetato de etilo (10 mL) y lavada con agua. Se separó y concentró la capa orgánica. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂; EtOAc/hexano 1:3) para dar N-ciclopropil-3-(4,4-dietoxibutil)-4-fluorobenzamida (151 mg, 93%). Este material se disolvió en acetona (1 mL) y una solución de HCl 3 N (0,2 mL) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla fue neutralizada con una solución de NaHCO₃ y extraída con acetato de etilo (3 X 5 mL). La capa orgánica fue secada y concentrada para dar N-ciclopropil-4-fluoro-3-(4-oxo-butil)-benzamida (110 mg, 94%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 9,76 (s, 1 H), 7,63 (dd, 1 H, J = 7,5 y 2,2 Hz), 7,58 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,47 (s, NH, 1H), 2,87 (m, 1 H), 2,69 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,48 (m, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 0,86 (m, 2 H) y 0,62 (m, 2 H).

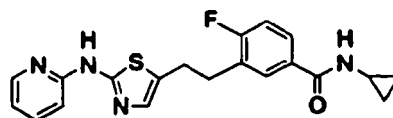
Etapa B

Una solución del anterior compuesto (110 mg, 0,44 mmol) y CuBr₂ (148 mg, 0,66 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo (10 mL), lavada con salmuera y concentrada, y el residuo fue disuelto en ácido acético (0,5 mL). Se añadieron acetato sódico (100 mg) y N-piridilo tiourea (67 mg, 0,5 mmol), y la mezcla fue agitada a 100°C durante 1 hora. Los elementos volátiles se eliminaron y el residuo fue neutralizado con una solución de NaHCO₃ y extraídos con acetato de etilo (3X10 mL). El extracto orgánico fue concentrado y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1) para dar el compuesto base (17,0 mg, 10%). MS m/z 383 (M+H)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,40 (d, 1 H, J = 4 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,04 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,88 (m, 1 H), 3,01 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,95 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,83 (m, 1 H), 0,68 (m, 2 H), 0,56 (m, 2 H).

Ejemplo 14

(Referencia)

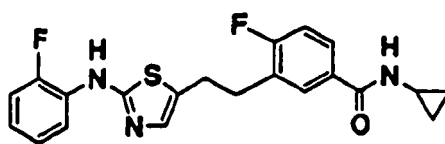


N-ciclopropil-4-fluoro-3-{2-[2-(2-metoxi-fenilamino)-tiazol-5-il]-etil}-benzamida

El compuesto 14 se prepara de una manera similar a la preparación del Ejemplo 13 usando la tiourea apropiada. Para la preparación de tiourea, véase el Ejemplo 16. LC/MS; (M+H)⁺ = 412.

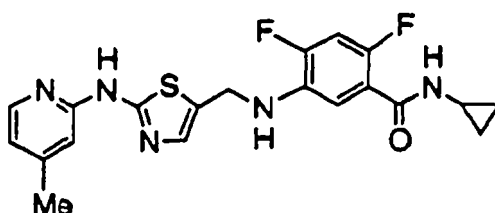
Ejemplo 15

(Referencia)

*N-ciclopropil-4-fluoro-3-{2-[2-(2-fluoro-fenilamino)-tiazol-5-il]-etil}-benzamida*

El compuesto 15 se prepara de una manera similar a la preparación del Ejemplo 13 usando la tiourea apropiada. Para la preparación de tiourea, véase el Ejemplo 16. LC/MS; (M+H)⁺ = 400.

Ejemplo 16

*N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-{[2-(4-metil-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida*

Etapa A

Se agitó una solución de 2-amino-4-metilpiridina (1,08 g, 10 mmol) e isotiocianato de benzoilo (1,63 g, 10 mmol) en acetona (15 mL) a TA durante 1,5 horas. El precipitado formado fue filtrado y lavado con acetona para dar 1-benzoil-3-[4-metilpiridin-2-il]-tiourea como un sólido. Este material fue agitado con una solución de NaOH 2 N (15 mL) a 110°C durante 1 hora, luego enfriado a TA, y el precipitado formado fue lavado con agua y secado para proporcionar (4-metilpiridin-2-il)-tiourea (0,90 g, 53%). MS m/z 168 (M+H)⁺.

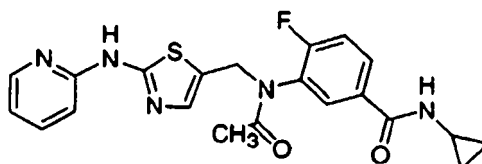
Etapa B

Una mezcla de (4-metilpiridin-2-il)-tiourea (334 mg, 2 mmol), 2-bromomalonaldehído (302 mg, 2 mmol) y acetato sódico (250 mg, 3,0 mmol) en ácido acético (5 mL) fue agitada a 100°C durante 3 horas. La mezcla fue enfriada a TA y diluida con agua, y el precipitado formado fue recogido, lavado con agua y secado para dar 2-(4-metilpiridin-2-ilamino)-tiazol-5-carbaldehído (350 mg, 80%). MS m/z 220 (M+H)⁺.

Etapa C

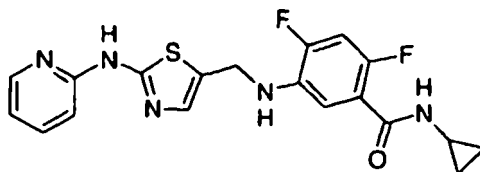
Se trató 2-(4-metilpiridin-2-ilamino)-tiazol-5-carbaldehído con 5-amino-N-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida (para la preparación, véase el Ejemplo 18) de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto base. LC/MS; (M+H)⁺ = 416.

Ejemplo 17

*3-{acetil-[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida*

A una mezcla del Ejemplo 6 (16,5 mg, 0,043 mol) en piridina (0,3 mL) a TA se añadió anhídrido acético (10 mg, 0,1 mmol). Tras agitar a TA durante 1 hora, se eliminó el disolvente y el residuo fue diluido con agua. El precipitado formado fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío para dar el compuesto base (11 mg, 60%). MS m/z 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

*N*-ciclopropil-2,4-difluoro-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida

Etapa A

Se sometió a reflujo ácido 2,4-difluoro-5-nitrobenzoico (2,03 g, 10 mmol, véase el Ejemplo 1) en cloruro de tionilo (10 mL) durante 3 horas. Se enfrió la mezcla y se concentró, y el residuo fue disuelto en DCM (20 mL). La mezcla se enfrió a -40°C y se añadieron ciclopropilamina (0,57 mg, 10 mmol) y trietilamina (2,02 g, 20 mmol). La mezcla fue agitada a -40°C durante 1 hora, calentada a TA, y acidificada con una solución de HCl 1 N (10 mL). Se separó la capa de DCM, se lavó con una solución de HCl 1 N seguida por una solución de NaHCO₃ y luego se secó y se concentró para dar *N*-ciclopropil-2,4-difluoro-5-nitrobenzamida como un sólido (1,95 g, 80%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,93 (t, 1H, J = 7,75 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,75 Hz), 6,68 (s, 1H), 2,95 (m, 1 H), 0,93 (m, 2 H), 0,66 (m, 2 H).

Etapa B

Se hidrogenó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas una mezcla del anterior compuesto nitroso (1 g, 4,1 mmol) y Pd/C (10%, 0,1 g) en una mezcla de acetato de etilo/etanol (1:1,15 mL). La mezcla fue filtrada y concentrada para dar 5-amino-*N*-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida como un sólido, 0,85 g (97%). MS m/z 213 (M+H)⁺.

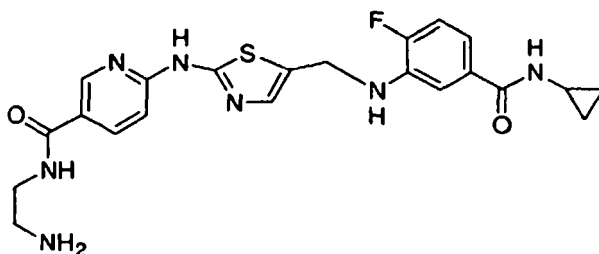
¹H RMN (CDCl₃) δ 7,53 (t, 1H, J = 7,75 Hz), 6,80 (t, 1 H, J = 7,75 Hz), 3,74 (s, 2 H), 2,91 (m, 1 H), ,87 (m, 2 H), 0,61 (m, 2 H).

Etapa C

Una mezcla de 2-[piridin-2-ilamino]-tiazol-5-carbaldehído (41,0 mg, 0,2 mmol) y 5-amino-*N*-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida (46,6 mg, 0,22 mmol) en TFA/DCM (1:1,1 mL) fue agitada a TA durante 10 minutos y se añadió trietilsilano (0,1 mL). La mezcla fue agitada durante 1 hora, después concentrada, y el residuo fue neutralizado con una solución de NaHCO₃, y se produjeron precipitados. Los precipitados fueron recogidos, lavados con agua y secados. Se trituró el sólido con MeOH y se filtró para dar el compuesto base como un sólido grisáceo (38 mg, 47%). Una pequeña cantidad del sólido se hirvió en metanol. La mezcla fue enfriada a TA y filtrada para dar un sólido blanco. MS m/z 402 (M+H)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,23 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,15 (s, 1 H), 7,65 (t, 1 H, J = 7,15 Hz), 7,26 (s, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,01 (d, 1H, J = 8,75 Hz), 6,95 (m, 1 H), 6,89 (t, 1 H, J = 7,15 Hz), 6,12 (s 1 H), 4,43 (m, 2 H), 2,79 (m, 1H), 0,69 (m, 2 H), 0,51 (m, 2 H).

Ejemplo 19

*N*-(2-amino-etil)-6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-nicotinamida

Etapa A

Se sometió a reflujo durante 2 horas una solución de 6-amino-nicotinato de etilo (830 mg, 5 mmol) e isotiocianato de benzoilo (830 mg, 5,1 mmol) en acetona. La mezcla fue concentrada hasta obtener una suspensión rala y se añadió metanol. El sólido fue filtrado, lavado con metanol y secado para dar 6-(3-benzoil-tioureido)-nicotinato de etilo (1,35

ES 2 337 246 T3

g, 82%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,34 (s, 1 H), 9,04 (m, 3 H), 8,38 (s, 1 H), 7,93 (m, 2 H), 7,66 (m, 3 H), 4,42 (q, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 1,41 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz).

Este material fue suspendido en una solución de NaOH 2 N (5 mL) y sometido a reflujo durante 1 hora. La mezcla fue enfriada a TA y acidificada con una solución de HCl 1N hasta un pH de 4. El sólido fue recogido, lavado con agua seguida por metanol y secado al vacío para dar ácido 6-tioureido-nicotínico (0,64 g, 79%). MS m/z 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa B

Una mezcla de ácido 6-tioureido-nicotínico (197 mg, 1 mmol), 2-bromomalonaldehído (166 mg, 1,1 mmol) y acetato sódico (100 mg) en ácido acético (2 mL) fue agitada a 100°C durante 20 minutos. A continuación, la mezcla fue enfriada a TA, diluida con agua, y se recogieron los precipitados. El sólido fue lavado con agua, después en metanol, y fue secado al vacío para dar ácido 6-(5-formil-tiazol-2-ilamino)-nicotínico (240 mg, 96%). MS m/z 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,7 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H, $J = 5,6$ Hz), 7,21 (d, 1 H, $J = 5,6$ Hz). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 183,5, 166,0, 165,1, 153,3, 151,5, 148,8, 139,1, 131,2, 120,3, 110,0.

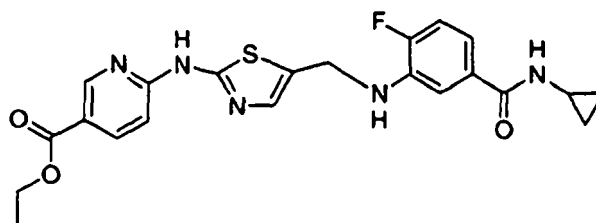
Etapa C

El anterior compuesto 19B fue tratado con 3-amino-4-fluoro-N-ciclopropilbenzamida tal como se describe en la preparación del Ejemplo 6 para dar ácido 6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-nicotínico (86% de rendimiento). MS m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,37 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,24 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,37 (s, 1 H), 7,26 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,12 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 2,72 (m, 1H), 0,69 (m, 2 H), 0,59 (m, 2 H).

Etapa D

A una solución del anterior compuesto 19C (42,7 mg, 0,1 mmol), trietilamina (20 mg), y N-terc-butoxicarbonile-tildiamina (35,2 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,3 mL) a TA se añadió reactivo BOP (50 mg, 0,11 mmol). Tras agitar a TA durante 0,5 h la mezcla fue diluida con agua, y el sólido fue recogido, lavado con agua y secado al vacío. El sólido fue disuelto en TFA/DCM (1:1, 0,5 mL) y agitado a TA durante 0,5 horas. Se eliminó el disolvente, y el residuo se ajustó a un pH de 10 con una solución de NaOH. El sólido fue recogido, lavado con agua y secado al vacío. El material se convirtió en una sal de HCl añadiendo MeOH-HCl (28 mg, 55%). MS: m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 20



Ester etílico del ácido 6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-nicotínico

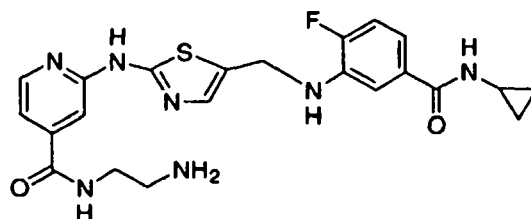
Etapa A

Se sometió a reflujo durante 2 horas una solución de 6-amino-nicotinato de etilo (10,7 g, 64,5 mmol) y N-Fmoc isotiocianato (19,0 g, 67,7 mmol) en THF (100 mL) y se eliminó la mayor parte del THF. El residuo se trituró con DCM (50 mL) y hexanos (200 mL), y el sólido fue recogido. El sólido fue lavado con DCM al 20% en hexanos y se secó para dar 6-(3-Fmoc-tioureido)-nicotinato de etilo, 28,5 g (99%). Este material fue disuelto en DCM (200 mL) y agitado con pirrolidina (5,5 g, 77,5 mmol) a TA durante 3 horas. El sólido fue recogido y lavado con DCM para dar 6-tioureidonicotinato de etilo (13,2 g, 94%). MS m/z 226 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa B

El anterior compuesto 20A fue tratado con 3-amino-4-fluoro-N-ciclopropilbenzamida, tal como se describe en la preparación del Ejemplo 6 para dar el compuesto base. LC/MS; ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 456,5$.

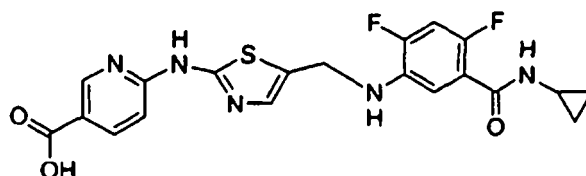
Ejemplo 21



N-(2-amino-etil)-2-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-isonicotinamida

El compuesto 21 se preparó de manera similar a la preparación del Ejemplo 19 usando ácido 2-amino-isonicotínico en vez de ácido etil-6-aminonicotínico. LC/MS; (M+H)⁺ = 470.

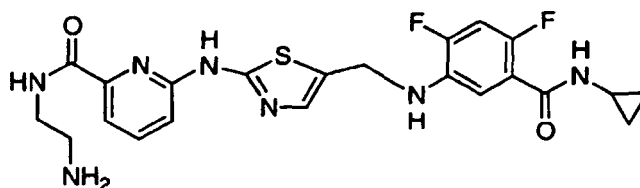
Ejemplo 22



Ácido 6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-nicotínico

Se trató ácido 6-(5-formil-tiazol-2-ilamino)-nicotínico (véase el Ejemplo 19) con 5-amino-2,4-difluoro-N-ciclopropilbenzamida de manera similar a la preparación del Ejemplo 6 para dar el compuesto base con un rendimiento del 95%. LC/MS; (M+H)⁺ = 446.

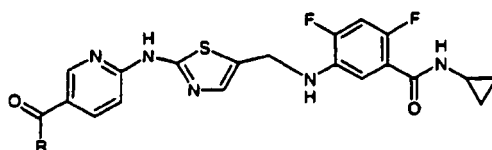
Ejemplo 23

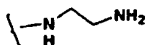

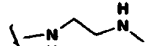
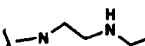
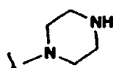


(2-aminoetil)-amida del ácido 6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico

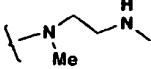

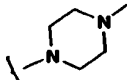
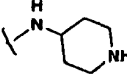
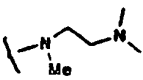
El compuesto base se preparó de manera similar a la preparación del Ejemplo 19 usando ácido 6-aminopiridina-2-carboxílico en vez de ácido 6-aminonicotínico de etilo. Rendimiento del 42%. LC/MS; (M+H)⁺ = 488.

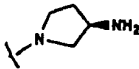
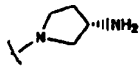
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del Ejemplo 22 mediante acoplamiento con una amina apropiada utilizando el procedimiento 19D descrito más arriba para la preparación del Ejemplo 19.



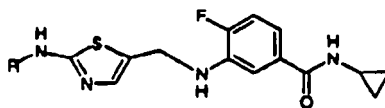
Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
24		N-(2-amino-etil)-6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-nicotinamida	23	488
25		N-(2-amino-etil)-6-15-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-metil-nicotinamida	7	502
26		6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluorofenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-metilaminoetil)-nicotinamida	13	502
27		6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluorofenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-etilaminoetil)-nicotinamida	79	516
28		N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-({2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-benzamida	50	514

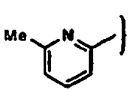


ES 2 337 246 T3

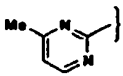
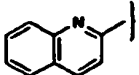
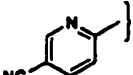

Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
29		6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluorofenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-metil-N-(2-metilaminoetil)-nicotinamida	46	516
30		N-(2-amino-2-metil-propil)-6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluorofenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-nicotinamida	72	516
31		N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-({2-[5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-benzamida	85	528
32		6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluorofenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-piperidin-4-il-nicotinamida	95	528
33		6-{5-[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluorofenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilnicotinamida	45	530

Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
34		5-({2-[5-(3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-N-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida	81	514
35		5-({2-[5-(3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-N-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida	71	514

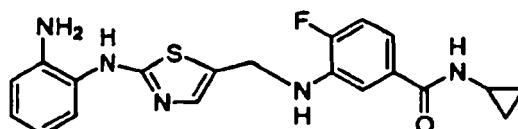
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 16 usando una aminopiridina o anilina apropiada.



Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
36		N-ciclopropil-4-fluoro-3-{{2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil}-amino}-benzamida	30	398
37		N-ciclopropil-4-fluoro-3-{{2-(piridin-3-ilamino)-tiazol-5-ilmetil}-amino}-benzamida	46	384
38*		N-ciclopropil-4-fluoro-3-{{2-(pirimidin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil}-amino}-benzamida	63	385

Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
39*		N-ciclopropil-4-fluoro-3-{[2-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	49	399
40		N-ciclopropil-4-fluoro-3-{[2-(quinolin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	56	434
41		3-{[2-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida	69	412
42*		N-ciclopropil-4-fluoro-3-{[2-(2-nitrofenilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	71	428
*Referencia				

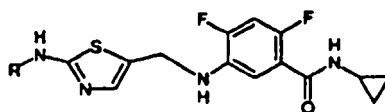
Ejemplo 43



3-{[2-(2-amino-fenilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-4-fluoro-benzamida

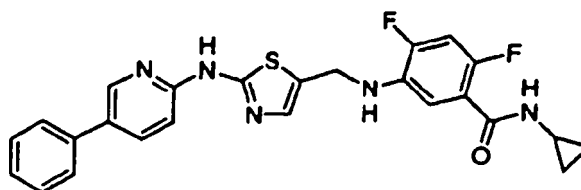
A una suspensión del Ejemplo 42 (26 mg, 0,06 mmol) y Raney/Ni (26 mg) en THF (1,5 ml) a TA, se añadió hidracina (0,5 ml). La mezcla de reacción anterior se calentó a 60°C durante 30 minutos, se enfrió a TA, se filtró y se aclaró con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante gel de sílice eluido con MeOH/CHCl₃ al 5-12% para dar 3-{[2-(2-amino-fenilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida como un sólido amarillo claro (6 mg, 25%). (M+H)⁺ = 398.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 16 usando una anilina apropiada.



Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
44*		N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-[[2-(quinolin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	69	452
45		5-[[2-(6-bromopiridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-N-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida	68	481
46		N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-([2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	50	500
47		5-[[2-(5-bromopiridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-N-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida	94	481
*Referencia				

Ejemplo 48

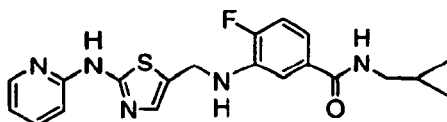
*N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-[[2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida*

Una mezcla del Ejemplo 47 (96 mg, 0,20 mmol), ácido fenil borónico (31 mg, 0,3 mmol), tetraquis(trifenil)fosfina paladio (4 mg) y K₂CO₃ acuoso 2M en una mezcla de tolueno/EtOH (1 mL/mL) se desgasificó 3 veces y se enjuagó con argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. Tras enfriar a TA, la mezcla fue diluida con diclorometano (5 mL) y lavada con agua (2x5 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, concentrada y purificada mediante gel de sílice eluido con MeOH/CHCl₃ al 1-3% para dar el compuesto base como un sólido amarillo claro (40 mg, 40%). (M+H)⁺ = 478.

Los Ejemplos 49 y 50 se prepararon a partir del Ejemplo 47 de una manera similar a la preparación del Ejemplo 48. El Ejemplo 51 se preparó a partir del Ejemplo 45 de una manera similar a la preparación del Ejemplo 48.

Nº ejemplo	R	Nombre	% rendimiento	LC/MS; (M+H) ⁺
49		5-{[2-([3,3']bipiridinil-6-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida	15	479
50		5-{[2-[5-(4-aminometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-2,4-difluoro-benzamida	10	507
51		5-{[2-([2,3']bipiridinil-6-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-2,4-difluorobenzamida	15	479

Ejemplo 52

*N-ciclopilmetil-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida*

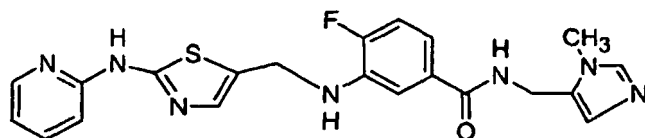
Etapa A

A una suspensión de 2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-carbaldehído (1,0 g, 4,90 mmol, compuesto 1 A) en cloruro de metileno (20 mL) a TA se añadieron ácido 3-amino-4-fluorobenzoico (0,95 g, 4,90 mmol), TFA (5 mL) y trietilsilano (1,71 mg, 14,7 mmol). La anterior mezcla de reacción fue agitada a TA durante 4 horas, después concentrada al vacío, y la suspensión resultante fue triturada con metanol para dar ácido 4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzoico como un sólido amarillo claro (1,54 g, 91%) (M+H)⁺ = 345.

Etapa B

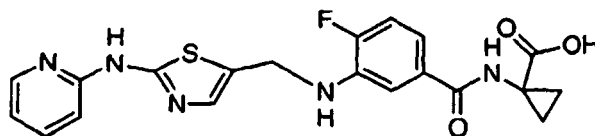
A una solución de ácido 4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzoico (35 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) a TA, se añadió ciclopilmetil amina (14 mg, 0,20 mmol) seguida por la adición de reactivo BOP (53 mg, 0,12 mmol). La anterior mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas, diluida con EtOAc (10 mL), lavada con NaHCO₃ al 10% (3x5 mL) y LiCl al 10% (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto base como un sólido de color blanco sucio (33 mg, 83%). (M+H)⁺ = 398.

Ejemplo 53

*4-fluoro-N-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida*

A una solución del compuesto 52A (68,8 mg, 0,2 mmol) y sal de HCl de 5-aminometil-1-metilimidazole 2 (40,0 mg, 0,22 mmol) en piridina (0,5 mL) se añadieron trietilamina (50 mg, 0,5 mmol) y reactivo BOP (100 mg, 0,23 mmol). Tras agitar a TA durante 2 horas, la mezcla se concentró y el residuo fue diluido con agua. El sólido fue recogido, lavado con agua, MeOH y secado para dar el compuesto base (70 mg, 80%). MS m/z 438(M+H)⁺.

Ejemplo 54



Ácido 1-(4-fluoro-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico

Etapa A

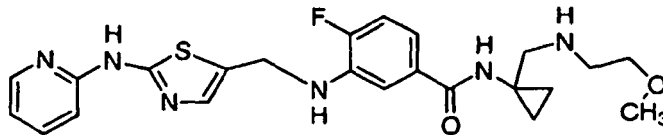
El compuesto 52 A fue tratado con éster etílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico, de una manera similar a la preparación del Ejemplo 53, para dar éster etílico del ácido 1-(4-fluoro-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico con un rendimiento del 95%. LC/MS; (M+H)⁺ = 456.

Etapa B

Se sometió a reflujo durante 2 horas una solución del anterior compuesto 54A (455 mg, 1 mmol) y NaOH 2N (5 mL) en etanol (10 mL). Tras enfriar a TA, la mezcla fue acidificada con una solución de HCl 1 N, y se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó para dar ácido 1-(4-fluoro-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico (167 mg, 39%). MS m/z 428 (M+H)⁺.

A una solución de ácido N-Fmoc aminociclopropilcarboxílico (2,00 g, 6,19 mmol) en DCM (20 mL) y DMF (0,5 mL) se añadió una solución de cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 10 mL) a TA. La mezcla fue agitada durante 4 horas. La mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en THF (15 mL), y se añadió NaBH₄ (470 mg, 12,4 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo durante 2 horas y vertida sobre hielo. El sólido fue recogido, lavado con agua y secado para dar (1-NFmoc-aminociclopropil)metanol, 1,90 g (100%). MS m/z 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 55



4-fluoro-N-{1-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-ciclopropil}-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida

Etapa A

A una solución de ácido N-Fmoc aminociclopropilcarboxílico (2,00 g, 6,19 mmol) en DCM (20 mL) y DMF (0,5 mL) se añadió una solución de cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 10 mL) a TA. La mezcla fue agitada durante 4 horas. La mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en THF (15 mL), y se añadió NaBH₄ (470 mg, 12,4 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo durante 2 horas y vertida sobre hielo. El sólido fue recogido, lavado con agua y secado para dar (1-NFmoc-aminociclopropil)metanol, 1,90 g (100%). MS m/z 310 (M+H)⁺.

Etapa B

A una solución de ácido N-Fmoc-aminociclopropilcarboxílico (2,00 g, 6,19 mmol) en DCM (20 mL) y DMF (0,5 mL) se añadió una solución de cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 10 mL) a TA. Tras agitar durante 4 horas, la mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en THF (15 mL) y se añadió NaBH₄ (470 mg, 12,4 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo durante 2 horas y vertida sobre hielo. El sólido fue recogido, lavado con agua y secado para dar (1-NFmoc-aminociclopropil)metanol (1,9 g, 100%). MS m/z 310 (M+H)⁺.

Etapa C

A una solución de cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 1,5 mL) a -20°C se añadió DCM (5 mL), seguido por DMSO (0,5 mL). Después de 10 minutos, se añadió una solución del compuesto 55B (309 mg, 1 mmol) en DCM (5 mL). Se permitió que la mezcla se calentase hasta la TA, después se volvió a enfriar hasta -20°C y se añadió trietilamina (0,5 mL). La mezcla resultante se calentó hasta la TA y se acidificó con una solución de HCl 1 N. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar (1-N-Fmoc-aminociclopropil)-carbaldehído (compuesto 55C) como un sólido, (145 mg, 47%). MS m/z 308 (M+H)⁺.

ES 2 337 246 T3

Etapa D

Una solución del anterior aldehído 55C (140 mg, 0,46 mmol) y metoxietilamina (68 mg, 0,92 mmol) en ácido acético/DCM (1:1,5 mL) fue agitada a TA durante 20 minutos, seguido por la adición de triacetoxi borohidruro de sodio (120 mg, 0,566 mmol). Después de 1 hora, se eliminó el disolvente, y el residuo fue neutralizado con una solución de NaHCO₃. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 mL), y el extracto se secó y concentró. El residuo fue disuelto en THF y se añadió Boc anhídrido (100 mg, 0,47 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 1 hora. Se eliminaron los disolventes y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂; EtOAc/hexanos 1:1) para dar 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido (1-[[terc-butoxycarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-ciclopropil)-carbámico, 130 mg (60%). MS m/z 467 (M+H)⁺.

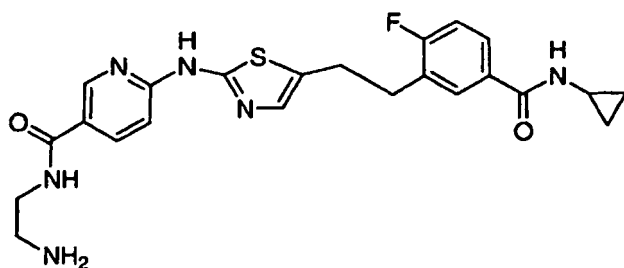
Etapa E

El compuesto 55D (130 mg, 0,28 mmol) fue disuelto en DCM (2 mL) y agitado con pirrolidina (0,1 mL) a TA durante 2 horas. Los componentes volátiles fueron eliminados, el residuo fue triturado con MeOH y el sólido fue separado por filtración. La solución del filtrado fue concentrada para dar terc-butil éster del ácido (1-amino-ciclopropilmetil)-(2-metoxietil)-carbámico como un aceite (65 mg, 95%). MS m/z 245 (M+H)⁺.

Etapa F

El compuesto 55E fue acoplado con el compuesto 52A de manera similar a la preparación del Ejemplo 53 para dar terc-butil éster del ácido [1-(4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzoilamino) ciclopropilmetil]-(2-metoxietil)carbámico. A continuación, este compuesto fue tratado con TFA en diclorometano (1:1) a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución de NaHCO₃ y extraída con DCM. La capa orgánica fue concentrada para dar el compuesto base con un rendimiento del 40%. MS m/z 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 56



N-(3-aminoetil)-6-{5-[2-(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-etil]-tiazol-2-ilamino}-nicotinamida

Etapa A

Una mezcla de 6-amino-nicotinato de etilo (2,5 g, 15 mmol) e isotiocianato de benzoilo (2,45 g, 15 mmol) en THF (20 mL) fue calentada a 40°C durante 4 horas. A esta mezcla a TA se añadió etóxido de sodio (2,04 g, 30 mmol) en etanol (10 mL). Tras agitar la mezcla resultante a TA durante 16 horas, se eliminaron al vacío los componentes volátiles. El residuo fue suspendido en NH₄Cl acuoso, y el sólido formado fue recogido por filtración, aclarado con agua y secado para dar éster etílico del ácido 6-tioureidonicotínico como un sólido blanco (2,6 g, 77% de rendimiento). LC/MS; (M+H)⁺ = 226.

Etapa B

El compuesto anterior fue tratado con el compuesto 13A mediante un procedimiento similar al descrito en el procedimiento 13B para dar éster etílico del ácido 6-{5-[2-(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluorofenil)-etil]-tiazol-2-ilamino}-nicotínico. LC/MS; (M+H)⁺ = 443.

Etapa C

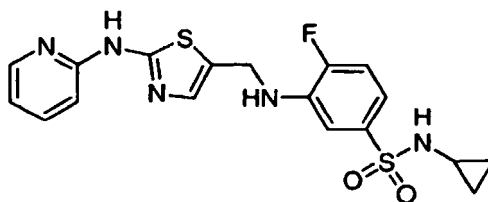
El compuesto 56B, en NaOH acuoso (2M, 2 ml) y MeOH (3 ml) fue calentado a 50°C durante 5 horas. Los compuestos volátiles fueron eliminados al vacío, y el residuo fue acidificado con HCl (2N) hasta un pH de 6. El sólido fue recogido por filtración, aclarado con H₂O, y secado al vacío, para dar el ácido intermedio (39%) como un sólido marrón. A continuación, este ácido fue convertido en el compuesto base mediante un procedimiento similar al 19D. LC/MS; (M+H)⁺ = 469.

ES 2 337 246 T3

Los siguientes compuestos se fabricaron a partir del compuesto 56B mediante un procedimiento similar al descrito en 56C.

Nº ej.	Estructura	Nombre	LC/MS; (M+H) ⁺
57		3-(2-{2-[5-(4-amino-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-S-il}-etil)-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida	509
58		6-{5-[2-(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-etil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-etilaminoetil)-nicotinamida	497
59		N-(2-amino-2-metil-propil)-6-{5-[2-(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-etil]-tiazol-2-ilamino}-nicotinamida	497
60		N-(3-aminopropil)-6-{5-[2-(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluorofenil)-etil]-tiazol-2-ilamino}-nicotinamida	483

Ejemplo 61



N-ciclopropil-4-fluoro-3-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-bencenosulfonamida

Etapas A

A una solución de ácido nítrico fumante (8 mL) y H₂SO₄ concentrado (16 mL), se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1,3 g, 6,7 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla fue agitada a TA durante 2 horas y, a continuación, vertida sobre hielo desmenuzado (60 g) y extraída con diclorometano (2x). La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ (30 mL), enfriado hasta -40°C y se añadieron ciclopropilamina (388 mg, 6,8 mmol), seguida por DIPEA (8 mmol). Tras agitar a -40°C durante 2 horas, la mezcla fue vertida en una solución de ácido cítrico al 5% y extraída con diclorometano. Se separó la capa orgánica y se hizo pasar a través de una almohadilla corta de gel de sílice, y fue concentrada al vacío para dar N-ciclopropil-4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,6 g, 92%) como un sólido amarillo.

ES 2 337 246 T3

Etapa B

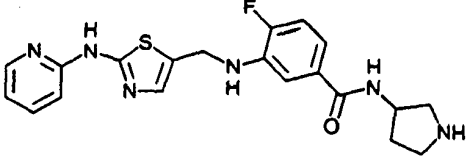
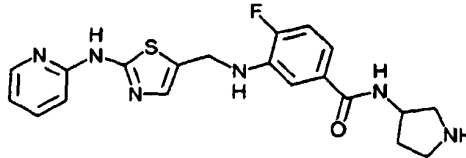
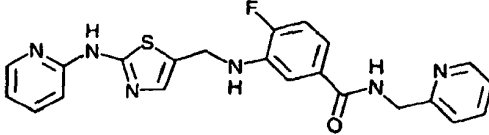
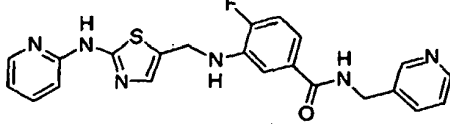
La mezcla de N-ciclopropil-4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (520 mg, 2 mmol) y Pd/C (10%, 100 mg) en EtOH fue hidrogenada (101,33 kPa) durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla corta de celita y concentrada al vacío para dar N-ciclopropil-4-fluoro-3-aminobencenosulfonamida (440 mg, 95%) como un sólido de color marfil. LC/MS; (M+H)⁺ = 231.

Etapa C

El compuesto 61B se convirtió en el compuesto base de una manera similar a la preparación del Ejemplo 1. LC/MS; (M+H)⁺ = 420.

Los siguientes compuestos fueron preparados a partir del ácido 52A mediante un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 53 a al procedimiento 19D mediante una amina protegida con t-BOC.

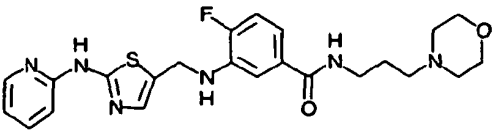
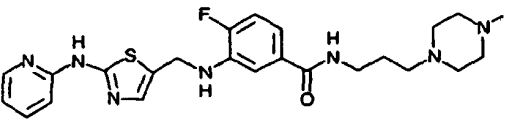
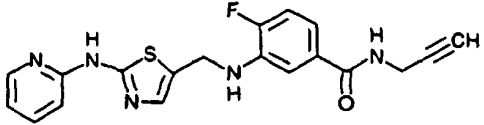
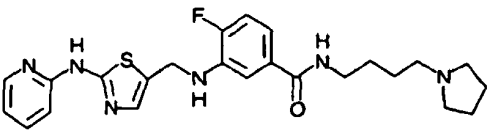
Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
62		N-ciclobutil-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	75	398
63		N-ciclopentil-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	68	412
64		4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-N-tiofen-2-ilmetilbenzamida	86	440
65		N-bencil-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	85	452

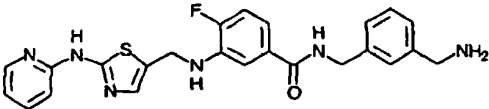
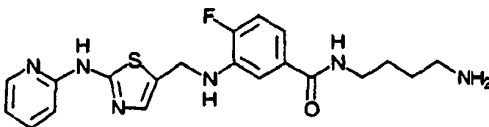
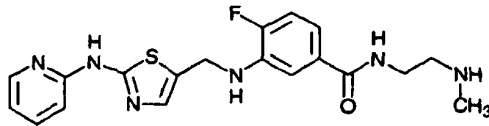
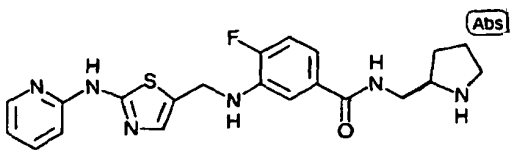
Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
66		<i>R</i> -4-fluoro-3- {[2-(piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino}-N- pirrolidin-3-il- benzamida	79	431
67		S-4-fluoro-3- {[2-(piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino}-N- pirrolidin-3-il- benzamida	65	431
68		4-fluoro-3-{[2- (piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino}-N- piridin-2- ilmetilbenzamida	76	435
69		4-fluoro-3-{[2- (piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino}-N- piridin-3- ilmetilbenzamida	64	435

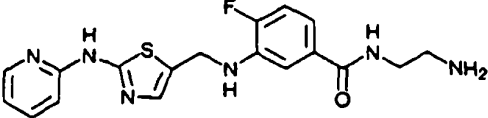
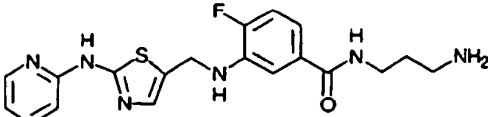
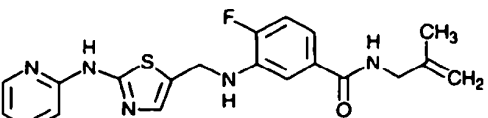
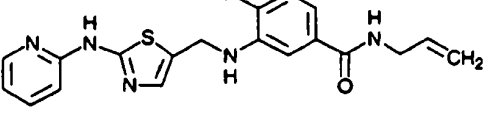
Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
70		4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-N-piridin-4-ilmetilbenzamida	65	435
71		4-fluoro-N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	66	475
72		4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	60	441
73		N-(2-dimetilamino-etil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	73	415

Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
74		4-fluoro-N,N-dimetil-3-{{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	80	372
75		(4-fluoro-3-{{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	80	427
76		4-fluoro-N-piperidin-4-ilmetil-3-{{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	50	441
77		(4-fluoro-3-{{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-fenil)-piperazin-1-il-metanona	60	413

Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
78		4-fluoro-N-(3-(piperidin-1-il-propil)-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	76	469
79		4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	80	455
80		N-(3-ciclohexilamino-propil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	65	483
81		N-(3-dimetilamino-propil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	85	429

Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
82		4-fluoro-N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	70	471
83		4-fluoro-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	86	485
84		4-fluoro-N-prop-2-inil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	88	381
85		4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-(4-pirrolidin-1-il-butil)-benzamida	80	469

Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
86		N-(3-aminometil-bencil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	60	463
87		N-(4-amino-butil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	70	401
88		4-fluoro-N-(2-metilamino-etil)-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida	70	401
89		4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-N-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida	75	427

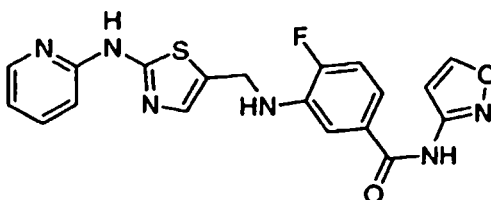
Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
90		N-(2-amino- etil)-4-fluoro-3- {[2-(piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino}- benzamida	86	397
91		N-(3-amino- propil)-4-fluoro- 3-{[2-(piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino}- benzamida	80	421
92		4-fluoro-N-(2- metil-alil)-3-([2- (piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino)- benzamida	77	398
93		N-alil-4-fluoro- 3-{[2-(piridin-2- ilamino)-tiazol- 5-ilmetil]- amino}- benzamida	75	384

Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
94		N-(4-cloro-but-2-enil)-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	34	432
95		(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-(4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-fenil)-metanona	30	396
96		N-cianometil-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	19	383
97		4-fluoro-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	85	474

Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H)
98		N-(1H-benzoimidazol-2-yl)-4-fluoro-3-([2-(pyridin-2-ylamino)-thiazol-5-ylmethyl]-amino)-benzamida	77	460
99		4-fluoro-3-([2-(pyridin-2-ylamino)-thiazol-5-ylmethyl]-amino)-N-[2-(tetrahydro-piran-4-ylamino)-etil]-benzamida	60	471

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la preparación del Ejemplo 18, salvo en que se usó ácido 4-fluoro- 3-nitrobenzoico.

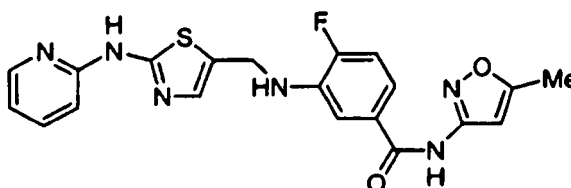
Ejemplo 100



4-fluoro-N-isoxazol-3-yl-3-([2-(pyridin-2-ylamino)-thiazol-5-ylmethyl]-amino)-benzamida

LC/MS; (M+H)⁺ = 411.

Ejemplo 101

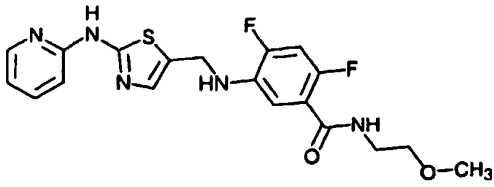
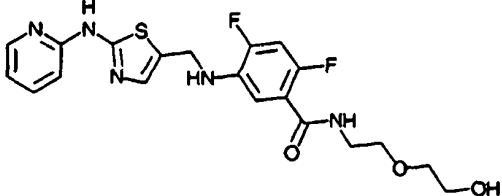
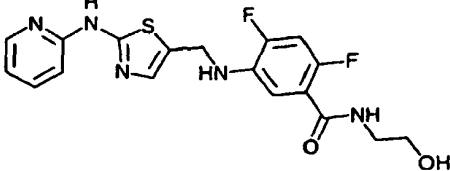


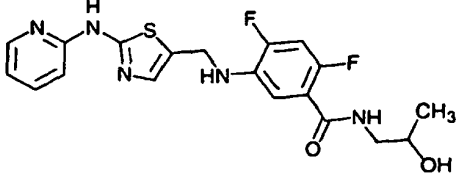
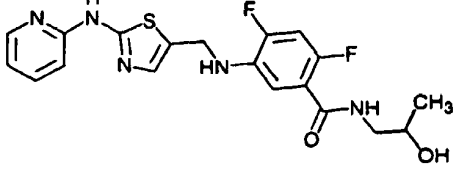
4-fluoro-N-(5-metil-isoxazol-3-yl)-3-([2-(pyridin-2-ylamino)-thiazol-5-ylmethyl]-amino)-benzamida

LC/MS; (M+H)⁺ = 425.

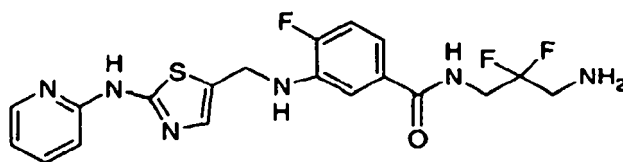
ES 2 337 246 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la preparación del Ejemplo 52, salvo en que se usó ácido 2,4-difluoro5-aminobenzoico.

Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H) ⁺
102		2,4-difluoro-N-((2-metoxietil)-5-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	60	420
103		2,4-difluoro-N-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-5-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	69	450
104		2,4-difluoro-N-(2-hidroxietil)-5-[[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-benzamida	59	406

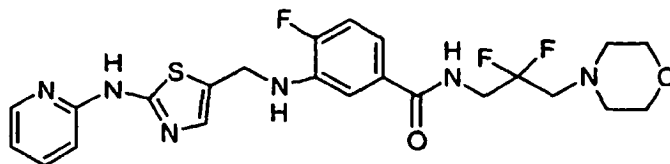
Nº ej.	Estructura	Nombre	% rendimiento	LC/MS (M+H) ⁺
105		R-2,4-difluoro-N-(2-hidroxi-3-propil)-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	55	420
106		S-2,4-difluoro-N-(2-hidroxi-3-propil)-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida	59	420

Ejemplo 107

*N-(3-amino-2,2-difluoro-propil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida*

A una mezcla de ácido 4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzoico (compuesto 52A, 21 mg, 0,06 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,2 ml) y THF (0,4 ml) se añadieron 2,2-difluoro-1,3-propanodiamina (ref. Tetrahedron, 8617, 1994) (60 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (26 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante fue agitada a TA durante 18 horas, después diluida con CH₂Cl₂, lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de destello en columna [gel de sílice, 5% (NH₃/MeOH (2M) en EtOAc] para dar el compuesto base (17 mg, 65%) como un sólido blanco. LC/MS; (M+H)⁺ = 437.

Ejemplo 108

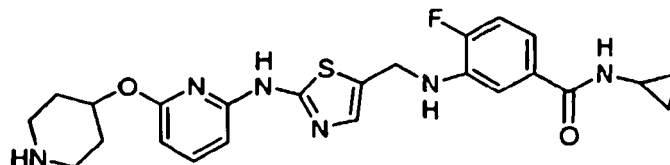
*N-(2,2-difluoro-3-morfolin-4-il-propil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida*

Una solución de dihidrofurano (35 mg, 0,5 mmol) en MeOH (1,5 mL) se trató con ozono a -78°C hasta que la solución se volvió azul. Se hizo pasar una corriente de argón por la solución para eliminar el exceso de ozono. La solución se calentó hasta 0°C, y se añadieron N-(3-amino-2,2-difluoro-propil)-4-fluoro-3-([2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino)-benzamida (Ejemplo 107) (12 mg, 0,027 mmol) seguida por NaBH(OAc)₃ (84 mg) durante

ES 2 337 246 T3

un periodo de 3 horas. La mezcla fue diluida con CH₂Cl₂, lavada con NaHCO₃ saturado, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de destello en columna [gel de sílice, 1% (NH₃/MeOH (2M) en EtOAc] para dar el compuesto base (7 mg, 51%) como un sólido blanco. LC/MS; (M+H)⁺ = 507. ¹H RMN (CD₃OD): δ 2,47 (m, 4H); 2,66 (t, 2H, J = 13,7 Hz); 3,53 (m, 4H); 3,80 (t, 2H, J = 14,3 Hz); 4,48 (s, 2H); 6,78 (m, 1H); 6,86 (d, 1H, J = 8,25 Hz); 7,0 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,54 (m, 1H); 8,15 (d, 1H, J = 4,4 Hz).

Ejemplo 109



N-ciclopropil-4-fluoro-3-({2-[6-(piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-benzamida

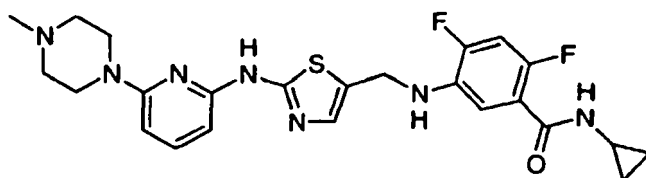
Etapa A

Se convirtió 2-bromo-6-amino-piridina en 3-{[2-(6-Bromo-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-4-fluoro-benzamida mediante un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 19.

Etapa B

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol) en dioxano (2 mL) a TA se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,6 mmol). Tras agitar la mezcla a TA durante 15 minutos, se añadieron el compuesto 109A (25 mg, 0,054 mmol) y Cu en polvo (15 mg). La mezcla resultante fue calentada a 170°C en un tubo sellado durante 20 minutos. Tras enfriar a TA, la mezcla fue diluida con EtOAc y filtrada a través de una almohadilla corta de celita. El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía de destello en columna (gel de sílice, EtOAc/CH₂Cl₂ al 20% a EtOAc al 100%) para dar el intermedio acoplado (15 mg, 58% de rendimiento) como un sólido beis, que fue tratado con TFA/CH₂Cl₂ al 30% (3 mL) durante 30 minutos. Los componentes volátiles fueron eliminados, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto base (7 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS; (M+H)⁺ = 483.

Ejemplo 110

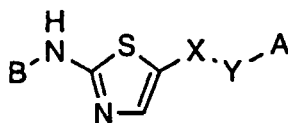


N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-({2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-benzamida

Una mezcla de 5-{[2-(6-bromo-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-ciclopropil-2,4-difluoro-benzamida (96 mg, 0,20 mmol) en N-metil piperazina pura (0,4 mL) fue calentada hasta 120°C durante 5 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción fue enfriada a TA, diluida con cloruro metileno (5 mL) y lavada con agua (2x5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, y el residuo fue purificado mediante gel de sílice eluido con MeOH/CH₃Cl al 2-10% para dar el compuesto base (53 mg, 55%) como un sólido amarillo claro. (M+H)⁺ = 500.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



II

en el que

B es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes;

A es una benzamida sustituida;

X e Y están seleccionados independientemente del grupo constituido por R^1CR^2 , S, O, SO_2 , SO y NR^3 , con la condición de que al menos uno de X e Y sea R^1CR^2 ;

R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, COR^5 y SO_2R^6 ;

R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido;

y sus enantiómeros, diastereómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables;

en el que el término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarburo no sustituidos de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono;

la expresión “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo sustituido por de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, ariloxi, alcanilo, amina, alquilamino, arilamino, aralquilamino, amina disustituida en las que los dos sustituyentes amino están seleccionados de alquilo, arilo o aralquilo; alcanilo, arilamino, aralcanilo, alcanilo sustituido, arilamino sustituido, aralcanilo sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos; en el que, si el sustituyente se sustituye adicionalmente, el sustituyente adicional es alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;

el término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo;

el término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo; el término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente por medio de un grupo alquilo;

la expresión “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo sustituido por de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxi, trifluorometil, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, amina, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanilo, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, amido, alcocarbonilo, alquiltio, ariltio, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi; en el que el sustituyente puede ser sustituido adicionalmente por hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo;

el término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomos de carbono;

los términos “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático, plenamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono; en el que los sustituyentes incluyen uno o más grupos alquilo o aralquilo, tal como se describe anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo;

ES 2 337 246 T3

el término “heteroátomos” incluye el oxígeno, el azufre y el nitrógeno.

2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

2,4-difluoro-N-metil-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-metil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

N-ciclopropil-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

N-ciclopropil-4-fluoro-3-{2-[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-il]-etil}benzamida;

N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-{[2-(4-metil-piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]amino}-benzamida;

N-ciclopropil-2,4-difluoro-5-({2-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-tiazol-5-ilmetil}-amino)-benzamida;

6-{5[(5-ciclopropilcarbamoil-2,4-difluoro-fenilamino)-metil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-nicotinamida;

6-{5-[2-(5-ciclopropilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-etil]-tiazol-2-ilamino}-N-(2-etilamino-etil)-nicotinamida;

4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-tiofen-2-ilmetilbenzamida;

N-bencil-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}benzamida;

4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-N-piridin-2-ilmetilbenzamida;

4-fluoro-N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-prop-2-inil-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-isoxazol-3-il-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida;

4-fluoro-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida; y

N-(2,2-difluoro-3-morfolin-4-il-propil)-4-fluoro-3-{[2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-ilmetil]-amino}-benzamida.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente anticancerígeno o citotóxico.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 en la que dicho agente anticancerígeno o citotóxico está seleccionado del grupo constituido por: linomida; inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta$ 3; angiostatina; razoxano; tamoxifeno; toremifeno; raloxifeno; droloxifeno; yodoxifeno; acetato de megestrol; anastrozol; letrozol; borazol; exemestano; flutamida; nilutamida; bicalutamida; acetato de ciproterona; acetato de goserelina; leuprolida; finasterida; inhibidores de la metaloproteinasas; inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno de uroquinasa; anticuerpos del factor de crecimiento; anticuerpos de los receptores del factor de crecimiento; bevacizumab, cetuximab, inhibidores de la tirosina quinasa; inhibidores de la serina/treonina quinasa; metotrexato; 5-fluorouracil; purina; análogos de la adenosina; arabinósido de citosina; doxorubicina; daunomicina; epirubicina; idarrubicina; mitomicina-C; dactinomicina; mitramicina; cisplatino; carboplatino; mostaza de nitrógeno; melfalán; clorambucil; busulfano; ciclofosfamida; nitrosureas de ifosfamida; tiotepa; vincristina; paclitaxel, docetaxel, análogos de la epotilona; análogos de la discodermolida; análogos de la eleuterobina; etopósido; tenipósido; amsacrina; topotecano; flavopiridoles; inhibidores del proteasoma, incluyendo bortezomib, y modificadores de la respuesta biológica.

6. El uso de un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la proteína quinasa del receptor VEGFR-2 del factor de crecimiento en una especie mamífera.

7. El uso de un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la tirosina quinasa del receptor VEGFR-2 del factor de crecimiento en una especie mamífera.

ES 2 337 246 T3

8. El uso de un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa en una especie mamífera.

9. El uso de la reivindicación 8 en el que la enfermedad proliferativa es el cáncer.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65