



No. 11-082152-00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54

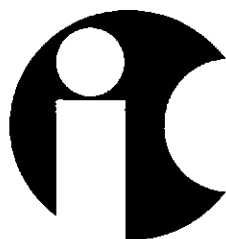
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 280

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION****11-82152**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO AGENTES ANTICANCER

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA-SHI, OSAKA, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

02-02-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-Ku,
Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
JapónDomicilio: Osaka-shi,
Osaka,
Japón**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Masanori OKANIWA**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited,
26-1 Muraokahigashi 2-chome,
Fujisawa-shi,
Kanawaga 251-0012
Japón3. **Hirose MASAACKI**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited,
26-1 Muraokahigashi 2-chome,
Fujisawa-shi,
Kanawaga 251-0012
Japón2. **Terufumi TAKAGI**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited,
26-1 Muraokahigashi 2-chome,
Fujisawa-shi,
Kanawaga 251-0012
Japón

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/070447Fecha: 1 de diciembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/064722 A1Fecha: 10 de junio de 2010

6

Título (54)**DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO AGENTES ANTICANCER**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 277/082

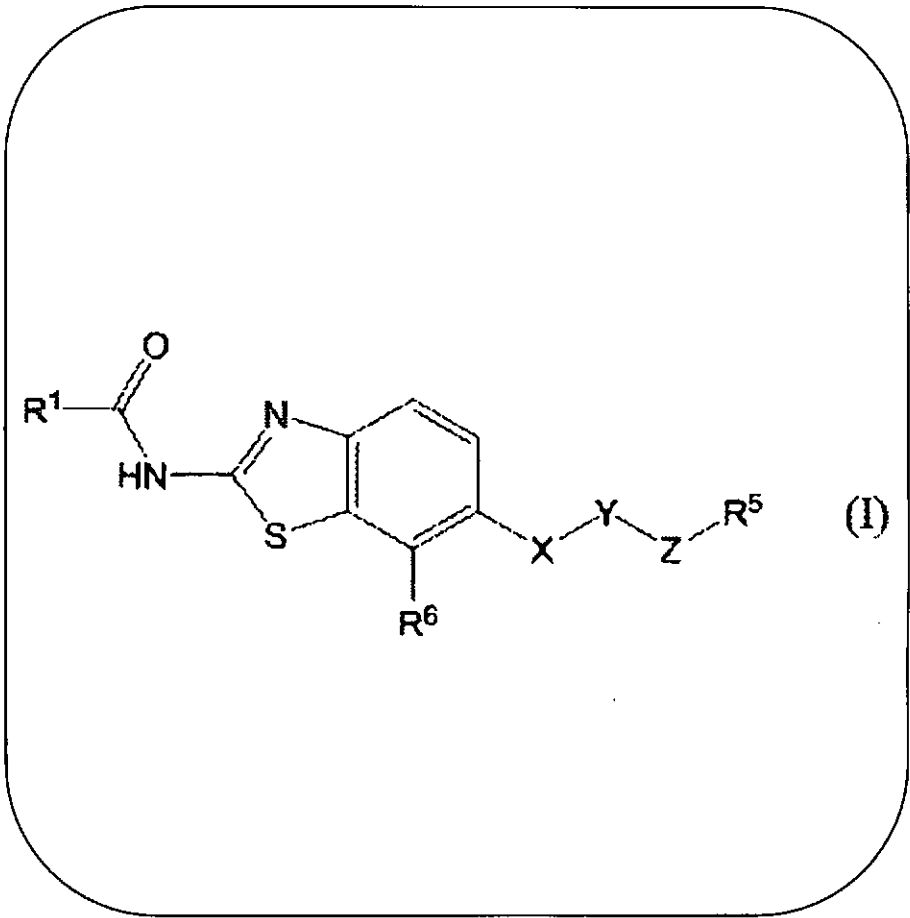
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>JP</u> <u>JP</u>	<u>2 de diciembre de 2008</u> <u>25 de mayo de 2009</u>	<u>2008-307581</u> <u>2009-125256</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>11-56700</u>	Fecha: <u>13 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-60844</u>	Fecha: <u>23 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-60863</u>	Fecha: <u>23 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-61497</u>	Fecha: <u>24 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-62523</u>	Fecha: <u>28 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-62652</u>	Fecha: <u>28 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-62653</u>	Fecha: <u>28 de junio de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-62654</u>	Fecha: <u>28 de junio de 2011</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
☒	Comprobante de pago por 16 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$432.000.oo.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la Publicación Internacional WO 2010/064722 A1.
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: *Luiz Clemencia De Páez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2010/064722 A1**
Descripción:
Páginas en español 234
Reivindicaciones: Número (s) 26
Figuras: Número (s)
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Listado de Secuencias (Páginas 235 a 238).**
4. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de la adición del inventor Hirose MASA AKI.**
5. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio en la dirección de los inventores Masanori OKANIWA y Terufumi TAKAGI.**
6. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

OFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

FE

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation shall be exercised by the principal, the first or second alternate in their turn, or both of them, as the case may be. The exercise of the representation by the first, second or third alternate in their turn shall end at such time.

In addition, we grant Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law, AMPARO OLIVERO and ARTURO NOTARIA, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

6

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos:

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by



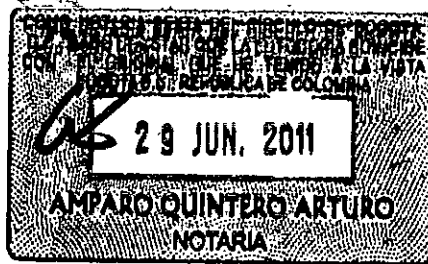
Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

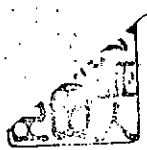
Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer





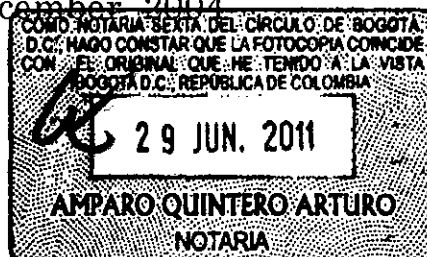
7

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.



Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

8



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC.**

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. **04149**

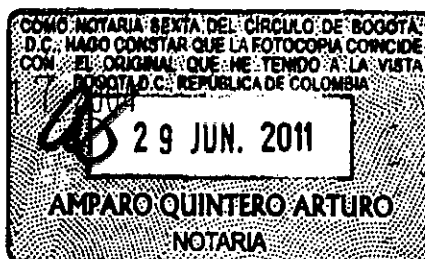
9. Seal/stamp:



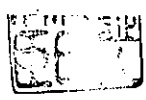
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



9



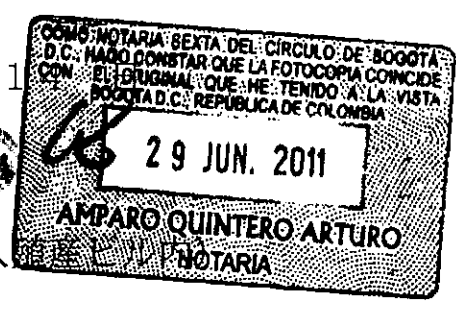
大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 1



大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣





THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

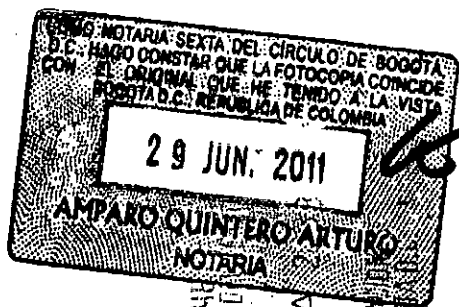
Membership Number: KT-01-00080



The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A No 009149



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2005 FEB -14 -A

2005

JEFE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA

OFICIO DE RELACIONES
EXTERIORES

MAR

085749

07/06/06

COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

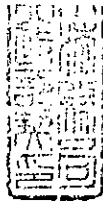
El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento

Firma del Encargado de Funciones Consulares

RAFAEL RICARDO OROZCO

Segundo Secretario

Derechos: US\$23.00



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

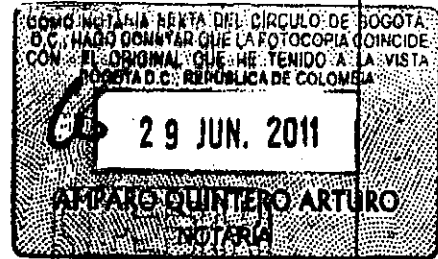
平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日



大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

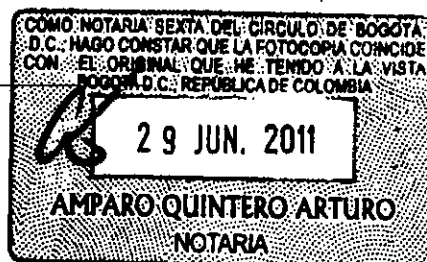
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004



Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

13

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

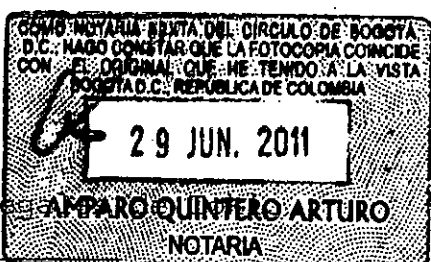
Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio



APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN
Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

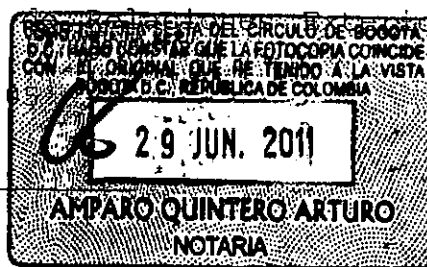
(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005

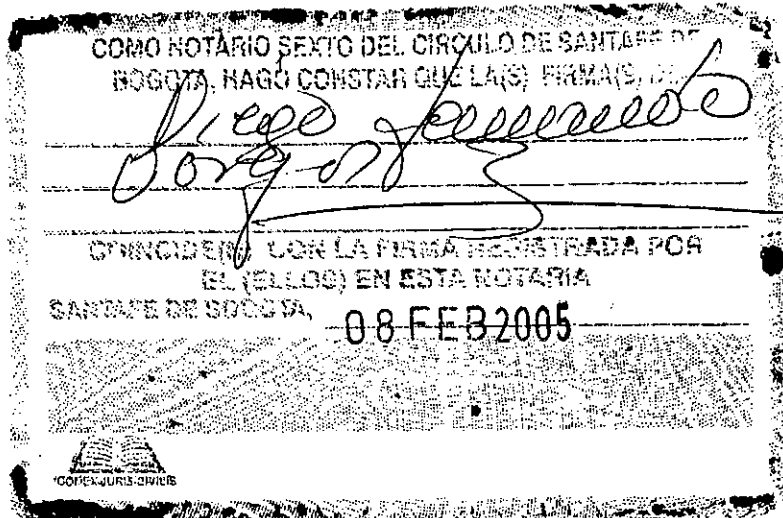


Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

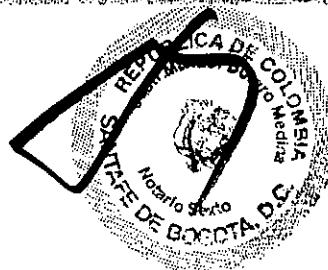
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

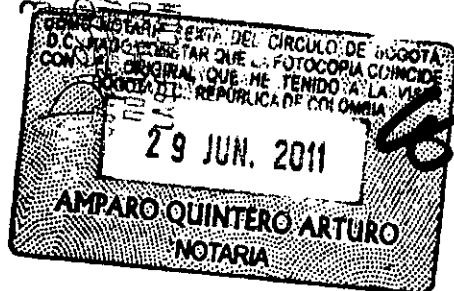
UCC
OFFICE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

[Handwritten signature]
APARECE EN EL
LIBRO DE DESEMPEÑO
DE LAS FUNCIONES INDICADAS



Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

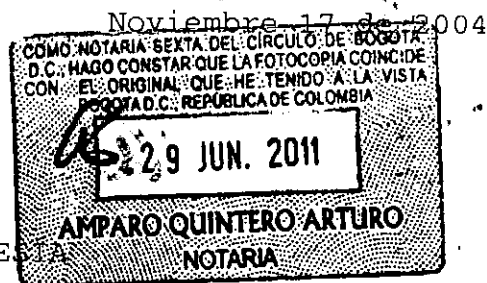
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN

FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6413 6411

URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

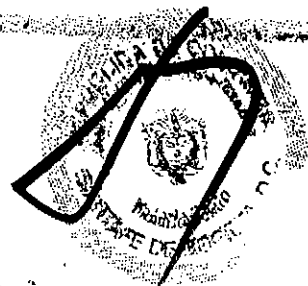
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Varaw

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEX JUNE CIVIL



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Varaw

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 29 JUN. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Varaw

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

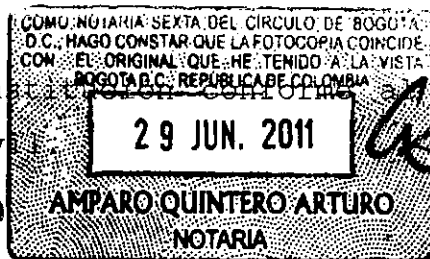
Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Comparendo(eron)

Emilio Barrera
Williamson López Clemente
Sanchez de Paez

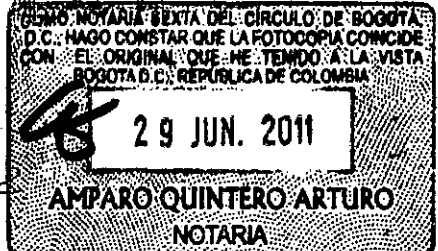
Quion(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438019 TP 31929
85456344 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Barrera
Luz Clemente Sánchez de Paez



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/064722 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2009/070447

(22) International Filing Date:

1 December 2009 (01.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2008-307581 2 December 2008 (02.12.2008) JP
2009-125256 25 May 2009 (25.05.2009) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): TAKE-
DA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
[JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OKANIWA,
Masanori [JP/JP]; c/o TAKEIDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED, 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki,
3004293 (JP). TAKAGI, Terufumi [JP/JP]; c/o TAKE-
DA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei
Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

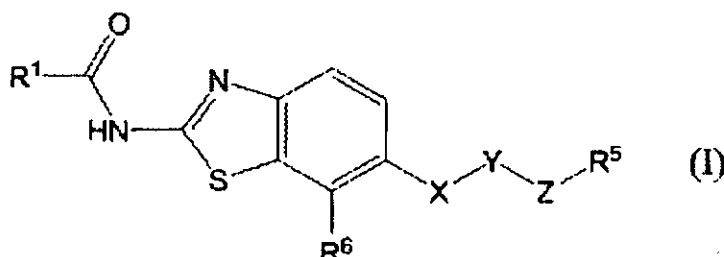
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: BENZOTHAZOLE DERIVATIVES AS ANTICANCER AGENTS



(57) Abstract: Provided is a fused heterocycle derivative showing a strong Raf inhibitory activity. A compound represented by the formula (I) wherein each symbol is as defined in the present specification, or a salt thereof.

DESCRIPCIÓN**DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO AGENTES ANTICANCER**

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico y uso del mismo, y en detalle, se refiere a un compuesto heterocíclico que posee fuerte actividad inhibidora de Raf y útil para la profilaxis o tratamiento y similares de cáncer, y uso del mismo.

[0002]

(Antecedentes de la invención)

Muchas actividades de células cancerígenas tales como crecimiento, metástasis, invasión y similares son causadas a través de la transducción de señales intracelulares de RTK: receptor tirosina quinasa (EGFR, HER2 etc.), que se activa por la estimulación mediante factores de crecimiento y mutación, y la señal de activación del mismo es transmitida en dirección 3' a través de la proteína RAS. Como el mecanismo de transducción de señales intracelulares a través de Ras, el mecanismo Ras/Raf/MEK/ERK es el más conocido, el que está profundamente involucrado en el control de varias funciones celulares tales como proliferación celular, motilidad celular, transformación, resistencia a la apoptosis (muerte celular) y similares.

Para bloquear el mecanismo, los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento, por ejemplo, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) gefinitib (nombre comercial: Iressa), y erlotinib (nombre comercial: Tarceva), y anticuerpo inhibitorio del receptor del factor de crecimiento epitelial humano del tipo 2 (HER2) trastuzumab (nombre comercial: Herceptin) están colocados en el mercado en los últimos años. Se ha informado que son efectivos para el tratamiento de algunos tipos de cáncer en prácticas clínicas, tales como cáncer de pulmón, cáncer de mama y

similares. Además, se ha demostrado que el anticuerpo inhibitorio bevacizumab (nombre comercial: Avastin) contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inhibe la activación de VEGFR en las células endoteliales neovasculares intratumorales y muestra una actividad antitumoral. Estos medicamentos suprimen el sistema de transducción de señales en la dirección 3' cuando muestran una actividad inhibitoria de crecimiento tumoral en el cáncer a ser las células blanco y células endoteliales vasculares, a través de la inhibición de la actividad de la enzima del receptor y la inhibición de la activación del receptor.

Por otro lado, se sabe bien que el mecanismo Ras/Raf/MEK/ERK causa mutaciones altamente frecuentes en el cáncer. Se ha informado que el gen Ras experimenta una mutación de tipo activación en el cordón 12, 13 o 61 de varias carcinomasas, por ejemplo, aproximadamente el 90% del total de cáncer pancreático, aproximadamente el 35% de cáncer de pulmón de células no pequeñas, aproximadamente el 30% de cáncer de hígado y similares, y existen muchos informes en la correlación entre la mutación de Ras y el desarrollo de tumor maligno.

Con respecto al gen Raf, se ha informado la mutación de la activación en el dominio quinasa de B-Raf en cáncer. Se sabe que la mutación B-Raf, particularmente V600E, aparece en varios carcinomasas, por ejemplo, aproximadamente el 60% del total de melanoma maligno, aproximadamente el 30% de cáncer tiroideo, aproximadamente el 15% de cáncer de colon y similares. Particularmente, la quinasa B-Raf (V600E) posee aproximadamente 13 veces la actividad de fosforilación MEK en comparación con la quinasa B-Raf del tipo salvaje, y la actividad de B-Raf está profundamente involucrada en el crecimiento de cáncer que posee una mutación en B-Raf.

En estos cánceres, las inhibiciones de la actividad del receptor de factor de crecimiento en dirección 5' y Ras no



pueden suprimir el sistema de transducción de señales en dirección 3' de la quinasa Raf, que se activa constantemente. En este caso, debido a que no se puede esperar la supresión de la de la señal en dirección 3' (sistema de transducción de señales Raf/MEK/ERK), tampoco se puede esperar una actividad supresora del crecimiento tumoral. Por ejemplo, el melanoma que muestra mutación B-Raf altamente frecuente es altamente metastásico y el índice de supervivencia de 5 años es aproximadamente del 6%, para el que no existe ningún fármaco terapéutico prometedor en la actualidad.

En el mecanismo Ras/Raf/MEK/ERK, quinasa Raf es la molécula mucho más en dirección 3' a ser activada por mutación. Un compuesto que inhibe la actividad de Raf se considera efectivo como fármaco terapéutico para cualquier cáncer causado por mutación del receptor del factor de crecimiento o activación excesiva mediante la estimulación del ligando, o cáncer causado por mutación del tipo activación de Ras.

Raf es una serina/treonina quinasa, y se sabe que incluye tres isoformas de A-Raf, B-Raf y c-Raf. Raf es activada por Ras y fosforila la molécula MEK en dirección 3'. La MEK activada además fosforila ERK para transmitir la señal además en dirección 3'. De las tres isoformas, la quinasa B-Raf muestra una fuerte actividad en el extremo de MEK fosforilante en el estado basal, que es aproximadamente 15 a 20 veces aquella de A-Raf, actividad de c-quinasa Raf. Para experimentar el proceso de activación, por otra parte, c-Raf requiere la fosforilación de la 338^o serina en el loop de activación para obtener la máxima actividad (lo mismo para A-Raf). Sin embargo, se sabe que B-Raf se activa fácilmente en comparación con A-Raf y c-Raf, ya que la secuencia correspondiente es siempre fosforilada.

Un compuesto que inhibe la actividad de quinasa B-Raf y quinasa B-Raf mutante se considera que suprime la

proliferación celular particularmente en cáncer con mala prognosis. Por consiguiente, dicho compuesto se vuelve un fármaco terapéutico efectivo para el cáncer para el que un inhibidor de la actividad enzimática del receptor del factor de crecimiento es inefectivo.

Como inhibidores Raf, se conocen derivados relacionados con sorafenib (documentos de patente 1 - 3, documento no patente 1), derivado de bencilideno (documento de patente 4), derivados de imidazol (documentos de patente 5 - 8), derivados de piridilfurano (documentos de patente 9 - 12), derivados de benzazol (documentos de patente 13 - 15), derivados de tiazolopiridina (documentos de patente 16 y 17) y similares.

Como fármacos terapéuticos para cáncer, por otra parte, se describen los derivados de benzotiazol en los documentos de patente 18 - 20.

[Referencias del arte anterior]

documento de patente 1: WO2000/42012

documento de patente 2: WO2000/41698

documento de patente 3: WO2002/62763

documento de patente 4: WO99/10325

documento de patente 5: WO2002/94808

documento de patente 6: WO2002/24680

documento de patente 7: WO2001/66540

documento de patente 8: WO2001/66539

documento de patente 9: WO2003/22838

documento de patente 10: WO2003/22837

documento de patente 11: WO2003/22836

documento de patente 12: WO2003/22833

documento de patente 13: WO2003/082272

documento de patente 14: WO2005/032548

documento de patente 15: WO2007/030377

documento de patente 16: WO2006/071035

documento de patente 17: WO2007/058482

documento de patente 18: WO2002/044156

documento de patente 19: WO2003/082272

documento de patente 20: WO2005/032548

[documento no patente]

documento no patente 1: Current Pharmaceutical Design, 2000, 8, 2269-2278

[Resumen de la invención]

(Problemas a ser solucionados pro la invención)

[0003]

Se espera que un inhibidor de Raf superior en la expresión de eficacia, farmacocinética, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad (baja toxicidad) y estabilidad muestre un efecto terapéuticamente superior. En la actualidad, sin embargo, no se ha descubierto alguna sustancia que satisfaga suficientemente los requerimientos anteriores. Por consiguiente, es objeto de la presente invención proporcionar un compuesto superior en los puntos antes mencionados y lo suficientemente satisfactorio como producto farmacéutico.

(Medios para resolver los problemas)

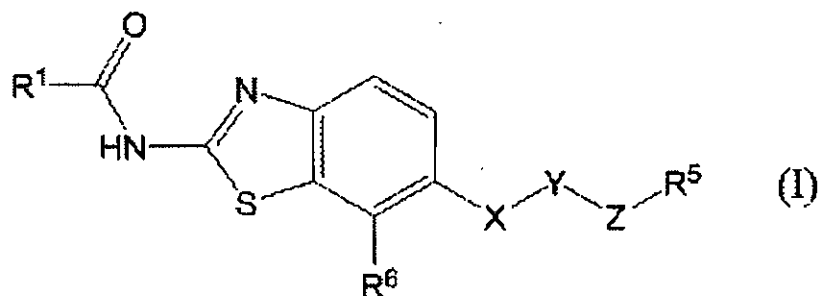
[0004]

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento por solucionar los problemas antes mencionados y descubrieron que un compuesto representado por la siguiente fórmula posee una actividad inhibitoria superior de Raf, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula

[0005]



[0006]

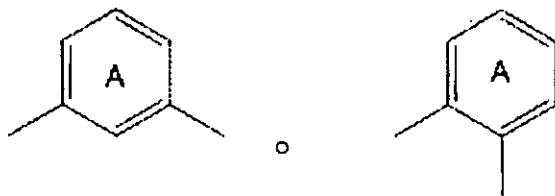
en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente posee sustituyente(s), o un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyente(s);

X es -O- o -NR²- en donde R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

Y es

[0007]



[0008]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que además está opcionalmente sustituido;

Z es un grupo representado por

- (1) -NR³CO-,
- (2) -NR³CO-W¹-,
- (3) -NR³CO-W¹-O-,
- (4) -NR³CO-W¹-O-W²-,
- (5) -NR³CO-W¹-S-,
- (6) -NR³CO-W¹-NR⁴-,
- (7) -NR³COO-,
- (8) -NR³CO-CO-,

- (9) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$,
- (10) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-$,
- (11) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-\text{O}-$, o
- (12) $-\text{CONR}^3-$

en donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

W^1 y W^2 son cada uno independientemente un grupo alquileo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo alquenileno C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo alquinileno C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), o un grupo cicloalquileo C_{3-6} que opcionalmente posee sustituyente(s);

R^5 es un grupo anular de 5 o 6 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s); y

R^6 es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo nitro,
- (4) un grupo hidroxilo,
- (5) un grupo carboxi,
- (6) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (7) un grupo amino,
- (8) un grupo monoalquilamino C_{1-6} ,
- (9) un grupo dialquilamino C_{1-6} , o

(10) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno,
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo nitro,
- (iv) un grupo hidroxilo,
- (v) un grupo carboxi,
- (vi) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (vii) un grupo amino,

(viii) un grupo monoalquilamino C_{1-6} , y

(ix) un grupo dialquilamino C_{1-6} ,

o una sal de los mismos (a veces para abreviarse como "compuesto (I)" en la presente especificación).

[2] El compuesto conforme a el punto [1] antes mencionado en donde

R^1 es

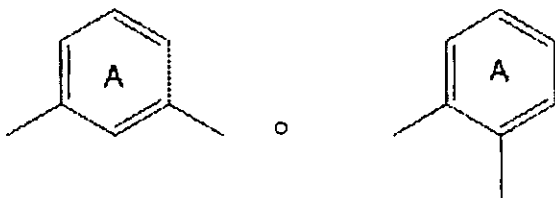
(1) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyente(s),

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente posee sustituyente(s), o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s),

X es $-O-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$,

Y es



en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} , y

(2) un átomo de halógeno,

Z es

(1) $-NR^3CO-$,

(2) $-NR^3CO-W^1-$,

(3) $-NR^3CONR^4-$, o

(4) $-CONR^3-$

en donde cada símbolo es según lo definido en el punto [1] antes mencionado,

R^5 es

(1) un fenilo que opcionalmente posee sustituyente(s), o

28

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s), y

R^6 es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo nitro,
- (4) un grupo carboxi,
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (6) un grupo amino,
- (7) un grupo dialquilamino C_{1-6} , o
- (8) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 grupos hidroxil.

[3] El compuesto conforme a cualquiera del punto [1] y [2] antes mencionados en donde R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente posee 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} , o

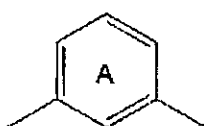
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

[4] El compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [3] antes mencionados en donde

X es -O-.

[5] El compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [4] antes mencionados en donde

Y es



en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) alquilo C_{1-6} , y
- (2) un átomo de halógeno.

[6] El compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [5] antes mencionados en donde

Z es

(1) -NHCO-,

(2) -NHCO-W^{1b}-

en donde W^{1b} es un grupo alquileo C₁₋₆,

(3) -NHCONH-, o

(4) -CONH-.

[7] El compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [6] antes mencionados en donde

R⁵ es

(1) fenilo que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un alquilo C₁₋₆ que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) ciano,

(c) un alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) ciano,

(d) cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente posee 1 a 3 ciano, y

(e) alquinilo C₂₋₆, o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno,

(c) Cicloalquilo C₃₋₈, y

(d) fenilo.

[8] El compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [7] antes mencionados en donde

28

R⁶ es un grupo ciano.

[9] 2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida, o una sal de la misma.

[10] 2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida.

[11] N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

[12] N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

[13] N-{7-ciano-6-[3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

[14] N-{7-ciano-6-[3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

[15] N-{7-ciano-6-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

[16] N-{7-ciano-6-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

[17] N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

[18] N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

[19] Un profármaco del compuesto del punto [1] antes mencionado.

29

[20] Un medicamento que comprende el compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [8] antes mencionados o un profármaco del mismo.

[21] El medicamento del punto [20] antes mencionado, que es un inhibidor de Raf.

[22] El medicamento del punto [20] antes mencionado, que es un fármaco profiláctico o terapéutico para cáncer.

[23] Un método para inhibir Raf, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [8] antes mencionados o un profármaco del mismo a un mamífero.

[24] Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [8] antes mencionados o un profármaco del mismo a un mamífero.

[25] El uso del compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [8] antes mencionados o un profármaco del mismo para la producción de un inhibidor de Raf.

[26] El uso del compuesto conforme a cualquiera de los puntos [1] a [8] antes mencionados o un profármaco del mismo para la producción de un fármaco profiláctico o terapéutico para cáncer.

(Efecto de la invención)

[0009]

El compuesto de la presente invención posee una fuerte actividad inhibidora de Raf (particularmente, actividad inhibitoria de B-Raf) y puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o tratamiento de cáncer, un inhibidor del crecimiento del cáncer y un agente supresor de metástasis de cáncer.

[0010]

(Descripción detallada de la invención)

30

En la presente especificación, el "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente especificación, el "(grupo) alquilo C₁₋₆" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

En la presente especificación, el "(grupo) alquenilo C₂₋₆" incluye, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo y similares.

En la presente especificación, el "(grupo) alquinilo C₂₋₆" incluye, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,1-dimetilprop-2-in-1-il, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares.

En la presente especificación, el "(grupo) alcoxi C₁₋₆" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi y similares.

[0011]

En la presente especificación, el "(grupo) alcoxi C₁₋₆-carbonilo" incluye, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y similares.

En la presente especificación, el "(grupo) monoalquilamino C₁₋₆" incluye, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, terc-butilamino y similares.

En la presente especificación, el "(grupo) dialquilamino C₁₋₆" incluye, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di-terc-butilamino y similares.

[0012]

En la presente especificación, el "(grupo) cicloalquilo C₃₋₈" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

En la presente especificación, el "(grupo) cicloalqueno C₃₋₈" incluye, por ejemplo, ciclopropenilo (e.g., 2-ciclopropen-1-il), ciclobutenilo (e.g., 2-ciclobuten-1-il), ciclopentenilo (e.g., 2-ciclopenten-1-il, 3-ciclopenten-1-il), ciclohexenilo (e.g., 2-ciclohexen-1-il, 3-ciclohexen-1-il) y similares.

En la presente especificación, el "(grupo) arilo C₆₋₁₀" incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

[0013]

En la presente especificación, el "grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

En la presente especificación, el "grupo heterocíclico aromático" incluye un grupo heterocíclico aromático monocíclico y un grupo heterocíclico aromático condensado.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático monocíclico" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente, de 5 a 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), tal como furilo

32

(e.g., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (e.g., 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (e.g., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (e.g., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (e.g., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (e.g., 2-pirazinilo), pirrolilo (e.g., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (e.g., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (e.g., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (e.g., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (e.g., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (e.g., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (e.g., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (e.g., 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (e.g., 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (e.g., 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (e.g., tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (e.g., 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático condensado" incluyen grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo en donde el antes mencionado grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros y arilo C_{6-10} están condensados; y un grupo en donde los antes mencionados grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros están condensados, tales como quinolilo (e.g., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (e.g., 3-isoquinolilo), quinazolilo (e.g., 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (e.g., 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (e.g., 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (e.g., 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (e.g., 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (e.g., 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (e.g., 2-benzotiazolilo), benzimidazolilo (e.g.,

benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (e.g., 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (e.g., indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (e.g., 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (e.g., 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (e.g., 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridinilo (e.g., tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (e.g., 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (e.g., 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (e.g., 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (e.g., pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo) y similares.

[0014]

En la presente especificación, el "grupo heterocíclico no aromático" incluye un grupo heterocíclico no aromático monocíclico y un grupo heterocíclico no aromático condensado.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático monocíclico" incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente, 5 a 6 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y átomo de nitrógeno, tal como azetidínilo (e.g., 1-azetidínilo, 2-azetidínilo), pirrolidínilo (e.g., 1-pirrolidínilo, 2-pirrolidínilo), piperidínilo (e.g., piperidino, 2-piperidínilo, 3-piperidínilo, 4-piperidínilo), morfolínilo (e.g., morfolino), tiomorfolínilo (e.g., tiomorfolino), piperazinilo (e.g., 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), oxazolidínilo (e.g., oxazolidin-2-ilo), tiazolidínilo (e.g., tiazolidin-2-ilo), dihidrotiopiranilo (e.g., dihidrothiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), imidazolidínilo (e.g., imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (e.g., oxazolin-2-ilo),

tiazolinilo (e.g., tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (e.g., imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (e.g., 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (e.g., 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (e.g., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (e.g., 2-piranilo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (e.g., 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (e.g., 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (e.g., 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (e.g., 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (e.g., 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (e.g., tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidinilo (e.g., pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (e.g., pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (e.g., tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (e.g., 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (e.g., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepanilo (e.g., 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), dihidropiridilo (e.g., dihidropiridin-1-ilo, dihidropiridin-2-ilo, dihidropiridin-3-ilo, dihidropiridin-4-ilo), tetrahidropiridilo (e.g., tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropiridin-2-ilo, tetrahidropiridin-3-ilo, tetrahidropiridin-4-ilo) y similares.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico no aromático condensado" incluyen un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo en donde el antes mencionado grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros y arilo C₆₋₁₀ están condensados; un grupo en donde los antes mencionados grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros están condensados; un grupo en donde el antes mencionado grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros y el antes mencionado

grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros están condensados; un grupo obtenido mediante saturación parcial de estos grupos, tal como dihidroindolilo (e.g., 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (e.g., 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (e.g., 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), tetrahydrobenzofuranilo (e.g., 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-3-ilo), dihidrobenzodioxinilo (e.g., 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (e.g., 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), cromenilo (e.g., 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (e.g., 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolinilo (e.g., 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahydroquinolinilo (e.g., 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (e.g., 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahydroisoquinolinilo (e.g., 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (e.g., 1,4-dihidroftalazin-4-ilo) y similares.

[0015]

En la presente especificación, el "grupo alquileno C₁₋₆" incluye, por ejemplo, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH(C₃H₇)-, -CH(CH(CH₃)₂)-, -(CH(CH₃))₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂- y similares.

En la presente especificación, el "grupo alquenileno C₂₋₆" incluye, por ejemplo, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH=CH-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH- y similares.

En la presente especificación, el "grupo alquinileno C₂₋₆" incluye, por ejemplo, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C(CH₃)₂-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C≡C- y similares.

30

[0016]

En la presente especificación, el "grupo cicloalquileo C₃₋₆" incluye, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno (e.g., 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno), ciclopentileno (e.g., 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno), ciclohexileno (e.g., 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno) y similares.

[0017]

Cada sustituyente de la fórmula (I) se explica a continuación.

En la fórmula (I), R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente posee sustituyente(s), o un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyente(s).

El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente posee sustituyente(s)" para R¹ opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de el siguiente grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0018]

Grupo A de sustituyentes:

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) ciano;
- (3) nitro;
- (4) hidroxí;
- (5) cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno, y
 - (b) ciano;
- (6) arilo C₆₋₁₀ que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

BT

- (a) un átomo de halógeno, y
- (b) ciano;
- (7) Alcoxi C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) ciano,
 - (c) cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (d) cicloalquenilo C_{3-8} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno, y
 - (e) arilo C_{6-10} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno;
- (8) alqueniloxi C_{2-6} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (e.g., eteniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi);
- (9) alquiniloxi C_{2-6} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (e.g., etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi);
- (10) cicloalquiloxi C_{3-8} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (e.g., ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi);
- (11) cicloalqueniloxi C_{3-8} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (e.g., ciclopropeniloxi, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi);
- (12) ariloxi C_{6-10} que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (e.g., feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi);
- (13) alquilaminosulfonilo C_{1-6} (e.g., metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo);
- (14) dialquilaminosulfonilo C_{1-6} (e.g., dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, dipropilaminosulfonilo);
- (15) carbamoilo;

(16) alquilamino C₁₋₆-carbonilo (e.g., metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo);

(17) dialquilamino C₁₋₆-carbonilo (e.g., dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo);

(18) formilo;

(19) alquil C₁₋₆-carbonilo (e.g., acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo);

(20) alquenil C₂₋₆-carbonil (e.g., etenilcarbonilo, propenilcarbonilo, butenilcarbonilo, pentenilcarbonilo, hexenilcarbonilo);

(21) alquinil C₂₋₆-carbonilo (e.g., etinilcarbonilo, propinilcarbonilo, butinilcarbonilo, pentinilcarbonilo, hexinilcarbonilo);

(22) cicloalquil C₃₋₈-carbonilo (e.g., ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);

(23) cicloalquenil C₃₋₈-carbonilo (e.g., ciclopropenilcarbonilo, ciclobutenilcarbonilo, ciclopentenilcarbonilo, ciclohexenilcarbonilo);

(24) aril C₆₋₁₀-carbonilo (e.g., benzoilo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo);

(25) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-carbonilo (e.g., ciclopropilmetilcarbonilo, ciclopropiletilcarbonilo, ciclobutilmetilcarbonilo, ciclopentilmetilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, ciclohexiletalcarbonilo);

(26) cicloalquenil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-carbonilo (e.g., ciclopentenilmetilcarbonilo, ciclohexenilmetilcarbonilo, ciclohexeniletalcarbonilo, ciclohexenilpropilcarbonilo);

(27) aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₆-carbonilo (e.g., bencilcarbonilo, feniletalcarbonilo);

(28) heterociclilcarbonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (e.g., furilcarbonilo, tienilcarbonilo,

pirrolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, isooxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirazolilcarbonilo);

(29) heterociclicarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (e.g., benzofurilcarbonilo, isobenzofurilcarbonilo, benzotienilcarbonilo, isobenzotienilcarbonilo, indolilcarbonilo, isoindolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, benzimidazolilcarbonilo, benzoxazolilcarbonilo);

(30) heterociclicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (e.g., oxiranilcarbonilo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, tietanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo, thioranilcarbonilo, piperidinilcarbonilo);

(31) alquilsulfonilo C_{1-6} (e.g., metilsulfonilo, etilsulfonilo);

(32) aquenilsulfonilo C_{2-6} (e.g., etenilsulfonilo, propenilsulfonilo);

(33) alquinilsulfonilo C_{2-6} (e.g., etinilsulfonilo, propinilsulfonilo);

(34) cicloalquilsulfonilo C_{3-8} (e.g., ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo);

(35) cicloalquenilsulfonilo C_{3-8} (e.g., ciclopropenilsulfonilo, ciclobutenilsulfonilo);

(36) arilsulfonilo C_{6-10} (e.g., fenilsulfonilo);

(37) cicloalquil C_{3-8} -alquilsulfonilo C_{1-6} (e.g., ciclopropilmetilsulfonilo);

(38) cicloalquenil C_{3-8} -alquilsulfonilo C_{1-6} (e.g., ciclopentenilmetilsulfonilo);

(39) aril C_{6-10} -alquilsulfonilo C_{1-6} (e.g., bencilsulfonilo);

(40) heterociclicilsulfonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (e.g., furilsulfonilo, tienilsulfonilo, piridilsulfonilo);

210

(41) heterocicliilsulfonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (e.g., benzofurilsulfonilo, isobenzofurilsulfonilo);

(42) heterocicliilsulfonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (e.g., oxiranilsulfonilo, azetidinilsulfonilo);

(43) amino;

(44) monoalquilamino C_{1-6} ;

(45) dialquilamino C_{1-6} ;

(46) mono(alquil C_{1-6} -carbonil)amino que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (e.g., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino);

(47) mono(cicloalquil C_{3-8} -carbonil)amino (e.g., ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino);

(48) mono(aril C_{6-10} -carbonil)amino que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (e.g., benzoilamino);

(49) mono(heterocicliilcarbonilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros)amino (e.g., furilcarbonilamino, tienilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, isooxazolilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino, isotiazolilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, pirazolilcarbonilamino);

(50) mono(heterocicliilcarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros)amino (e.g., benzofurilcarbonilamino, isobenzofurilcarbonilamino, benzotienilcarbonilamino, isobenzotienilcarbonilamino);

(51) mono(carbonilo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros)amino (e.g., oxiranilcarbonilamino, azetidinilcarbonilamino, oxetanilcarbonilamino);

(52) tiol;

- (53) alquilsulfanilo C_{1-6} (e.g., metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- (54) alquenilsulfanilo C_{2-6} (e.g., etenilsulfanilo, propenilsulfanilo);
- (55) alquinilsulfanilo C_{2-6} (e.g., etinilsulfanilo, propinilsulfanilo);
- (56) cicloalquilsulfanilo C_{3-8} (e.g., ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo);
- (57) cicloalquenilsulfanilo C_{3-8} (e.g., ciclopropenilsulfanilo, ciclobutenilsulfanilo);
- (58) arilsulfanilo C_{6-10} (e.g., fenilsulfanilo);
- (59) cicloalquil C_{3-8} -alquilsulfanilo C_{1-6} (e.g., ciclopropilmetilsulfanilo);
- (60) cicloalquenilo C_{3-8} -alquilsulfanilo C_{1-6} (e.g., ciclopentenilmetilsulfanilo);
- (61) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (e.g., furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo);
- (62) grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros (e.g., benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo);
- (63) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (e.g., oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tioranilo, piperidinilo, piperazinilo) que opcionalmente posee 1 a 3 alquilo C_{1-6} ;
- (64) heterocicliloxi aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (e.g., furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isooxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, piridiloxi, pirazoliloxi);

42

(65) heterocicliloxi aromático condensado de 8 a 12 miembros (e.g., benzofuriloxi, isobenzofuriloxi, benzotieniloxi, isobenzotieniloxi, indoliloxi, isoindoliloxi, indazoliloxi, benzimidazoliloxi, benzoxazoliloxi);

(66) heterocicliloxi no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (e.g., oxiraniloxi, azetidiloxi, oxetaniloxi, tietaniloxi, pirrolidiniloxi, tetrahidrofuriloxi, tioraniloxi, piperidiniloxi);

(67) alquilsulfinilo C_{1-6} (e.g., metilsulfinilo, etilsulfinilo);

(68) alquenilsulfinilo C_{2-6} (e.g., etenilsulfinilo, propenilsulfinilo);

(69) alquinilsulfinilo C_{2-6} (e.g., etinilsulfinilo, propinilsulfinilo);

(70) cicloalquilosulfinilo C_{3-8} (e.g., ciclopropilsulfinilo, ciclobutilsulfinilo);

(71) cicloalquenilsulfinilo C_{3-8} (e.g., ciclopropenilsulfinilo, ciclobutenilsulfinilo);

(72) arilsulfinilo C_{6-10} (e.g., fenilsulfinilo);

(73) cicloalquil C_{3-8} -alquilsulfinilo C_{1-6} (e.g., ciclopropilmetilsulfinilo);

(74) cicloalquenil C_{3-8} -alquilsulfinilo C_{1-6} (e.g., ciclopentenilmetilsulfinilo);

(75) alquilamino C_{1-6} -tiocarbonilo (e.g., metilaminotiocarbonilo, etilaminotiocarbonilo, propilaminotiocarbonilo);

(76) dialquilaminotiocarbonilo C_{1-6} (e.g., dimetilaminotiocarbonilo, dietilaminotiocarbonilo, dipropilaminotiocarbonilo);

(77) carboxi;

(78) alcoxi C_{1-6} -carbonilo;

(79) alqueniloxi C₂₋₆-carbonilo (e.g., eteniloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo, hexeniloxicarbonilo);

(80) alquiniloxi C₂₋₆-carbonilo (e.g., etiniloxicarbonilo, propiniloxicarbonilo, butiniloxicarbonilo, pentiniloxicarbonilo, hexiniloxicarbonilo);

(81) cicloalquiloxi C₃₋₈-carbonilo (e.g., ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo);

(82) cicloalqueniloxi C₃₋₈-carbonilo (e.g., ciclopropeniloxicarbonilo, ciclobuteniloxicarbonilo, ciclopenteniloxicarbonilo, ciclohexeniloxicarbonilo);

(83) ariloxi C₆₋₁₀-carbonilo (e.g., feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo);

(84) cicloalquil C₃₋₈-alcoxicarbonilo C₁₋₆ (e.g., ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclopropiletiloxicarbonilo, ciclobutilmetiloxicarbonilo, ciclopentilmetiloxicarbonilo, ciclohexilmetiloxicarbonilo, ciclohexiletiloxicarbonilo);

(85) cicloalquenil C₃₋₈-alcoxi C₁₋₆-carbonilo (e.g., ciclopentenilmetiloxicarbonilo, ciclohexenilmetiloxicarbonilo, ciclohexeniletiloxicarbonilo, ciclohexenilpropiloxicarbonilo);
y

(86) aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-carbonilo (e.g., fenilmetiloxicarbonilo, feniletiloxicarbonilo).

[0019]

El "grupo cicloalquilo C₃₋₈" del "grupo cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente posee sustituyente(s)" para R¹ opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y ciano;

(2) oxo; y

94

(3) el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0020]

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyente(s)" para R^1 incluyen un grupo heterocíclico aromático (e.g., grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros), grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros), y un grupo heterocíclico no aromático (e.g., un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros), un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros).

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyente(s)" para R^1 opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.

Cuando el "grupo heterocíclico" es un grupo heterocíclico aromático, los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y ciano; y

(2) el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Cuando el "grupo heterocíclico" es un grupo heterocíclico no aromático, los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y ciano;

(2) oxo; y

(3) el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0021]

R^1 es preferiblemente

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee sustituyente(s),

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente posee sustituyente(s), o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente posee sustituyente(s),

más preferiblemente,

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee sustituyente(s), o

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente posee sustituyente(s),

aún más preferiblemente,

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo); o

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo).

[0022]

En la fórmula (I), X es $-O-$ o $-NR^2-$ en donde R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .

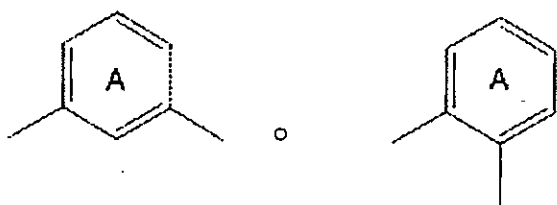
Cuando X es $-NR^2-$, R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o metilo.

X es preferiblemente $-O-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$, más preferiblemente, $-O-$.

[0023]

En la fórmula (I), Y es

[0024]



[0025]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que además está opcionalmente sustituido.

El anillo de benceno del "anillo de benceno que además está opcionalmente sustituido" para el anillo A opcionalmente además posee, además del grupo -X- y grupo -Z-, 1 a 4 (preferiblemente 1 a 3, más preferiblemente 1) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de

- (1) alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y ciano; y
- (2) el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

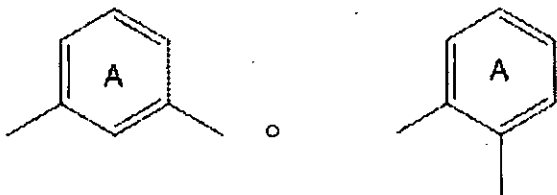
El anillo A es preferiblemente un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

- (1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y
- (2) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

más preferiblemente, un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro).

Y es preferiblemente

[0026]



[0027]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

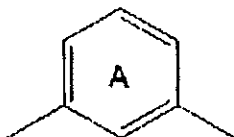
(1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y

(2) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro)

preferiblemente, un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

más preferiblemente,

[0028]



[0029]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

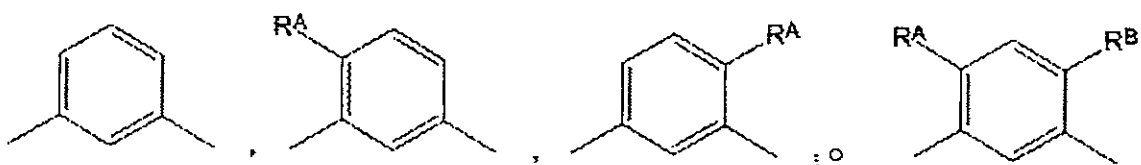
(1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y

(2) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

preferiblemente, un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

más preferiblemente,

[0030]



[0031]

en donde R^A y R^B son cada uno independientemente un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro).

[0032]

En la fórmula (I), Z es un grupo representado por

- (1) $-NR^3CO-$,
- (2) $-NR^3CO-W^1-$,
- (3) $-NR^3CO-W^1-O-$,
- (4) $-NR^3CO-W^1-O-W^2-$,
- (5) $-NR^3CO-W^1-S-$,
- (6) $-NR^3CO-W^1-NR^4-$,
- (7) $-NR^3COO-$,
- (8) $-NR^3CO-CO-$,
- (9) $-NR^3CONR^4-$,
- (10) $-NR^3CONR^4-W^1-$,
- (11) $-NR^3CONR^4-W^1-O-$, o
- (12) $-CONR^3-$

en donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , W^1 y W^2 son cada uno independientemente un grupo alquileo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo alquenileno C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo alquinileno C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), o un grupo cicloalquileo C_{3-6} que opcionalmente posee sustituyente(s).

[0033]

El "grupo alquileo C_{1-6} " del "grupo alquileo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyente(s)" para W^1 o W^2 opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones

sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0034]

El "grupo alquilenos C_{2-6} " del "grupo alquilenos C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s)" para W^1 o W^2 opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0035]

El "grupo alquiniolenos C_{2-6} " del "grupo alquiniolenos C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s)" para W^1 o W^2 opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0036]

El "grupo cicloalquilenos C_{3-6} " del "grupo cicloalquilenos C_{3-6} que opcionalmente posee sustituyente(s)" para W^1 o W^2 opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y ciano;

(2) oxo; y

(3) el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0037]

En una realización preferible, Z es

- (1) $-\text{NR}^3\text{CO}-$;
- (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$;
- (3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$; o
- (4) $-\text{CONR}^3-$

en donde cada símbolo es según lo definido más arriba.

En una realización más preferible, Z es

- (1) $-\text{NHCO}-$;
- (2) $-\text{NHCO}-\text{W}^{\text{ib}}-$

en donde W^{ib} es un grupo alquileo C_{1-6} (particularmente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$);

- (3) $-\text{NHCONH}-$; o
- (4) $-\text{CONH}-$.

[0038]

En una realización más preferible, Z es

- (1) $-\text{NHCO}-$;
- (2) $-\text{NHCO}-\text{CH}_2-$;
- (3) $-\text{NHCONH}-$; o
- (4) $-\text{CONH}-$.

En una realización aún más preferible, Z es

- (1) $-\text{NHCO}-$;
- (2) $-\text{NHCO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$;
- (3) $-\text{NHCONH}-$; o
- (4) $-\text{CONH}-$.

[0039]

En la fórmula (I), R^5 es un grupo anular de 5 o 6 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s).

Los ejemplos del "grupo anular de 5 o 6 miembros" del "grupo anular de 5 o 6 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s)" para R^5 incluyen

- (1) ciclopentilo,
- (2) ciclohexilo,

51

(3) ciclopentenilo (e.g., 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo),

(4) ciclohexenilo (e.g., 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo),

(5) fenilo,

(6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (e.g., furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo),

(7) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (e.g., pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiopiraniilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, dioxolilo, dioxolanilo, dihidrooxadiazolilo, piraniilo, tetrahidropiraniilo, tiopiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, 1-oxidotetrahidrotiopiraniilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniilo, tetrahidrofurilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidrotriazolilo, tetrahidrotriazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo) y similares.

[0040]

El "grupo anular de 5 o 6 miembros" del "grupo anular de 5 o 6 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s)" para R^5 opcionalmente posee 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.

Cuando el "grupo anular de 5 o 6 miembros" es ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y ciano;

(2) alquinilo C_{2-6} ; y

52

(3) el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Cuando el "grupo anular de 5 o 6 miembros" es ciclopentilo, ciclohexilo o grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y ciano;

(2) oxo; y

(3) el antes mencionado grupo A de sustituyentes. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0041]

R^5 es preferiblemente

(1) fenilo que opcionalmente posee sustituyente(s), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que opcionalmente posee sustituyente(s),

más preferiblemente,

(1) fenilo que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro, átomo de bromo),

(b) un alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(c) un alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(d) cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente posee 1 a 3 ciano, y

(e) alquinilo C_{2-6} (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de bromo),

(b) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor),

(c) cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo), y

(d) fenilo.

[0042]

En la fórmula (I), R^6 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo nitro,

(4) un grupo hidroxilo,

(5) un grupo carboxi,

(6) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,

(7) un grupo amino,

(8) un grupo monoalquilamino C_{1-6} ,

(9) un grupo dialquilamino C_{1-6} , o

(10) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

24

- (iii) un grupo nitro,
- (iv) un grupo hidroxilo,
- (v) un grupo carboxi,
- (vi) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (vii) un grupo amino,
- (viii) un grupo monoalquilamino C₁₋₆, y
- (ix) un grupo dialquilamino C₁₋₆.

[0043]

R⁶ es preferiblemente

- (1) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo nitro,
- (4) un grupo carboxi,
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, metoxicarbonilo),
- (6) un grupo amino,
- (7) un grupo dialquilamino C₁₋₆ (particularmente, dimetilamino), o
- (8) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos hidroxilo.

[0044]

R⁶ es más preferiblemente un grupo ciano.

Un compuesto en donde R⁶ es un grupo ciano posee elevada actividad inhibitoria de Raf. Un compuesto en donde R⁶ es un grupo ciano posee alta actividad supresora de fosforilación de la señal de Raf en dirección 3' (MEK, ERK y similares) en un sistema celular.

[0045]

En otra realización, en la fórmula (I), R⁶ es un grupo alcoxi C₁₋₆.

SS

[0046]

Los ejemplos preferibles específicos del compuesto (I) incluyen los siguientes:

Compuesto (A):

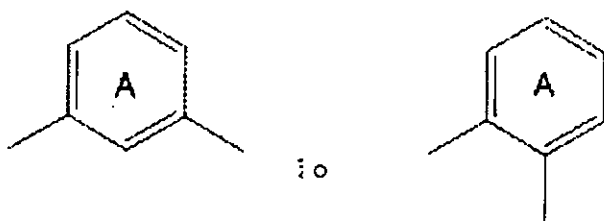
Un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee sustituyente(s),
- (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente posee sustituyente(s), o
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente posee sustituyente(s);

X es -O-, -NH- o -N(CH₃)-;

Y es

[0047]



[0048]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

- (1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y
- (2) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro)

preferiblemente un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro);

Z es

50

- (1) $-\text{NR}^3\text{CO}-$;
- (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$;
- (3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$; o
- (4) $-\text{CONR}^3-$

en donde cada símbolo es según lo definido más arriba;

R^5 es

- (1) fenilo que opcionalmente posee sustituyente(s), o
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que opcionalmente posee sustituyente(s);

R^6 es

- (1) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo nitro,
- (4) un grupo carboxi,
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (particularmente, metoxycarbonilo),
- (6) un grupo amino,
- (7) un grupo dialquilamino C_{1-6} (particularmente, dimetilamino), o
- (8) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos hidroxilo, o una sal de la misma.

[0049]

Compuesto (B):

Un compuesto de la fórmula (I), en donde

R^1 es

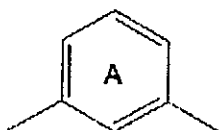
- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo); o

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo);

X es -O-;

Y es

[0050]



[0051]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y

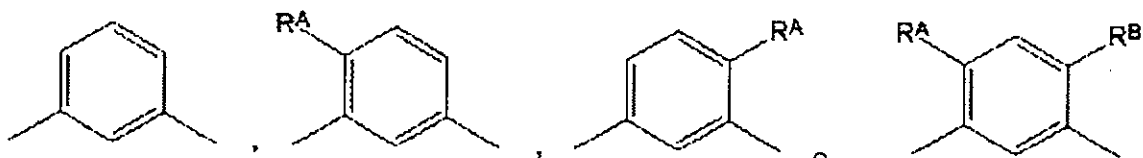
(2) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

preferiblemente, un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

preferiblemente,

Y es

[0052]



[0053]

en donde R^A y R^B son cada uno independientemente un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro);

Z es

(1) -NHCO-;

(2) -NHCO- W^{1b} -

en donde W^{1b} es un grupo alquileo C_{1-6} (particularmente, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)_2-$);

(3) -NHCONH-; o

(4) -CONH-;

R^5 es

(1) fenilo que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro, átomo de bromo),

(b) un alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(c) un alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(d) cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente posee 1 a 3 ciano (particularmente, ciclopropilo), y

(e) alquinilo C_{2-6} (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de bromo),

(b) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor),

(c) cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo), y

(d) fenilo;

R^6 es

- (1) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo nitro,
- (4) un grupo carboxi,
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (particularmente, metoxycarbonilo),
- (6) un grupo amino,
- (7) un grupo dialquilamino C_{1-6} (particularmente, dimetilamino), o
- (8) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos hidroxilo, o una sal de la misma.

[0054]

Compuesto (C):

Un compuesto de la fórmula (I) en donde

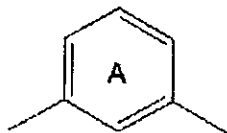
R^1 es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo); o
- (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo);

X es -O-;

Y es

[0055]



[0056]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente

60

posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y

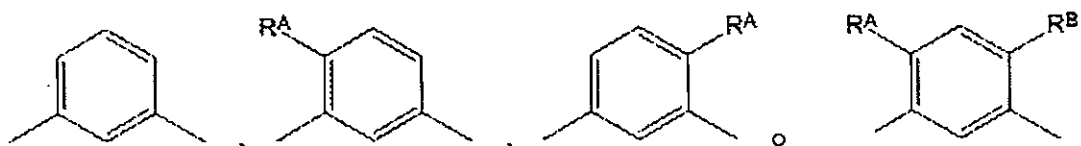
(2) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

preferiblemente, un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

preferiblemente,

Y es

[0057]



[0058]

en donde R^A y R^B son cada uno independientemente un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro);

Z es

(1) $-NHCO-$;

(2) $-NHCO-CH_2-$;

(3) $-NHCONH-$; o

(4) $-CONH-$;

R^5 es

(1) fenilo que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro, átomo de bromo),

(b) un alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y

- (ii) ciano,
 - (c) un alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y
 - (ii) ciano,
 - (d) cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente posee 1 a 3 ciano, y
 - (e) alquinilo C_{2-6} (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o
 - (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo; especialmente, pirazolilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de bromo),
 - (b) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor),
 - (c) cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo), y
 - (d) fenilo;
- R^6 es
- (1) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro),
 - (2) un grupo ciano,
 - (3) un grupo nitro,
 - (4) un grupo carboxi,
 - (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (particularmente, metoxicarbonilo),
 - (6) un grupo amino,

(7) un grupo dialquilamino C_{1-6} (particularmente, dimetilamino), o

(8) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos hidroxilo, o una sal de la misma.

[0059]

Compuesto (D):

Un compuesto de la fórmula (I) en donde

R^1 es

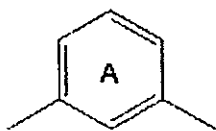
(1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que opcionalmente posee un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente posee 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo); o

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo);

X es -O-;

Y es

[0060]



[0061]

en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y

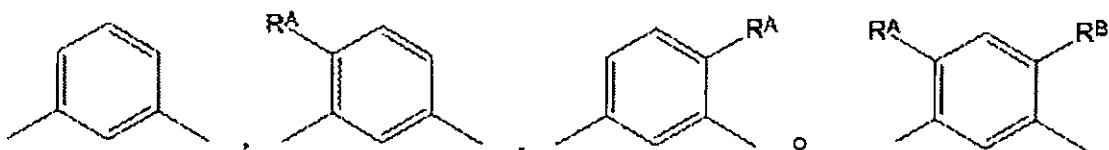
(2) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro)

preferiblemente, un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro),

preferiblemente,

Y es

[0062]



[0063]

en donde R^A y R^B son cada uno independientemente un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor, átomo de cloro);

Z es

- (1) -NHCO- ;
- (2) $\text{-NHCO-CH}_2\text{-}$;
- (3) -NHCONH- ; o
- (4) -CONH- ;

R^5 es

(1) fenilo que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de cloro, átomo de bromo),

(b) un alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(c) un alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(d) cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente posee 1 a 3 ciano, y

64

(e) alquinilo C_{2-6} (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo; especialmente, pirazolilo) que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (particularmente, átomo de bromo),

(b) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor),

(c) cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo), y

(d) fenilo;

R^6 es un grupo ciano,
o una sal de la misma.

[0064]

Compuesto (E):

2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (Ejemplo 3),

N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 32),

N-{7-ciano-6-[3-({3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 50),

N-{7-ciano-6-[3-({6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 51),

N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 53),

65

o una sal de la misma.

[0065]

Compuesto (F):

2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (Ejemplo 3),

N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 32),

N-{7-ciano-6-[3-({3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 50),

N-{7-ciano-6-[3-({6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 51),

N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 53).

[0066]

Cuando el compuesto (I) es una sal, los ejemplos de dicha sal incluyen sal de metal, sal de amonio, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido y similares. Los ejemplos preferibles de sal de metal incluyen sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y similares; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferibles de sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilenediamina y similares. Los ejemplos preferibles de sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido

66

hidrobrómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferibles de sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina y similares, y los ejemplos preferibles de sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De estos, es preferible una sal aceptable para uso farmacéutico. Por ejemplo, cuando un compuesto posee un grupo funcional ácido, se pueden mencionar una sal inorgánica tal como sal de metal alcalino (e.g., sal de sodio, sal de potasio etc.), sal de metal alcalinotérreo (e.g., sal de calcio, sal de magnesio, etc.) y similares, sal de amonio etc., y cuando un compuesto posee un grupo funcional básico, por ejemplo, se pueden mencionar una sal con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o una sal con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

[0067]

Los métodos de producción del compuesto (I) se describen a continuación.

En las siguientes reacciones, cada uno de los compuestos e intermedios sintéticos a utilizarse como materiales de partida puede ser una sal. Los ejemplos de dicha sal incluyen aquellos ejemplificados como las sales para el compuesto (I).

En las siguientes reacciones, el producto resultante puede utilizarse como una mezcla de reacción o un producto crudo para la próxima reacción. En forma alternativa, éste puede aislarse de una mezcla de reacción mediante un medio de separación conocido per se (e.g., recristalización, destilación, cromatografía), y puede utilizarse para la próxima reacción.

En las siguientes reacciones, a menos que se especifique lo contrario, se realizan la reacción de alquilación, hidrólisis, reacción de aminación, reacción de amidación, reacción de conversión en éster, reacción de conversión en éter, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de acilación, reacción de formación de urea, reacción de acoplamiento arilo y similares conforme a métodos conocidos per se (e.g., el método descrito en ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989; el método descrito en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989) y similares.

En las siguientes reacciones, un grupo funcional intramolecular del compuesto obtenido también puede convertirse en un grupo funcional objeto combinando reacciones químicas conocidas per se. Los ejemplos de dicha reacción química incluyen reacción de alquilación, hidrólisis, reacción de aminación, reacción de amidación, reacción de conversión en éster, reacción de conversión en éter, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de acilación, reacción de formación de urea, reacción de acoplamiento arilo, desprotección y similares.

[0068]

En las siguientes reacciones, cuando el compuesto de material de partida o intermedio sintético posee un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo mercapto como sustituyente, en estos grupos se puede introducir un grupo protector en general utilizado en la

química de péptidos y similares, y el compuesto objeto puede obtenerse eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción.

Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen grupo formilo, grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, grupo benzoilo, grupo aralquil C_{7-10} -carbonilo (e.g., bencilcarbonilo), grupo aralquiloxi C_{7-14} -carbonilo (e.g., benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmtoxycarbonilo), grupo tritilo, grupo ftaloilo, grupo N,N-dimetilaminometileno, grupo sililo sustituido (e.g., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alquenilo C_{2-6} (e.g., 1-alilo) y similares. Estos grupos opcionalmente poseen 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupo alquilo C_{1-6} , grupo aralquilo C_{7-10} (e.g., bencilo), grupo fenilo, grupo tritilo, grupo sililo de sustitución (e.g., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alquenilo C_{2-6} (e.g., 1-alilo) y similares. Estos grupos opcionalmente poseen 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupo alquilo C_{1-6} , grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C_{7-10} (e.g., bencilo), grupo formilo, grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, grupo benzoilo, grupo aralquil C_{7-10} -carbonilo (e.g., bencilcarbonilo), grupo 2-tetrahidropiranilo, grupo 2-tetrahidrofuranilo, grupo sililo sustituido (e.g., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alquenilo C_{2-6} (e.g., 1-alilo) y similares. Estos grupo opcionalmente

poseen 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

Los ejemplos de grupos protectores de carbonilo incluyen acetal cíclico (e.g., 1,3-dioxano), acetal no cíclico (e.g., di-alquilacetal C₁₋₆) y similares.

Los ejemplos de grupos protectores de mercapto incluyen grupo alquilo C₁₋₆, grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ (e.g., bencilo), grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo benzoilo, grupo aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (e.g., bencilcarbonilo), grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (e.g., feniloxycarbonilo), grupo aralquilo C₇₋₁₄-carbonilo (e.g., benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), grupo 2-tetrahidropiraniilo, grupo monoalquilamino C₁₋₆-carbonilo (e.g., metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo) y similares. Estos grupos opcionalmente poseen 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

Los antes mencionados grupos protectores pueden eliminarse mediante un método de desprotección conocido per se (e.g., el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)).

[0069]

Se explican las abreviaciones utilizadas en las siguientes reacciones.

Los ejemplos de "hidrocarburos halogenados" como un solvente incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares.

Los ejemplos de "hidrocarburos aromáticos" como un solvente incluyen benceno, tolueno, xileno y similares.

70

Los ejemplos de "alcoholes" como un solvente incluyen metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, fenol y similares.

Los ejemplos de "éteres" como un solvente incluyen éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano y similares.

En las siguientes reacciones, base significa una base inorgánica o una base orgánica. Los ejemplos de dicha base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, N-etildiisopropilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio, amida de sodio, diazabicycloundeceno (DBU) y similares.

[0070]

En las siguientes reacciones, los ejemplos de sal de amonio incluyen hidrocloreto de piridina, piridina hidrobromuro, piridina p-toluenosulfonate, hidrocloreto de quinolina, hidrocloreto de isoquinolina, hidrocloreto de pirimidina, hidrocloreto de pirazina, hidrocloreto de triazina, hidrocloreto de trimetilamina, hidrocloreto de trietilamina, hidrocloreto de N-etildiisopropilamina y similares.

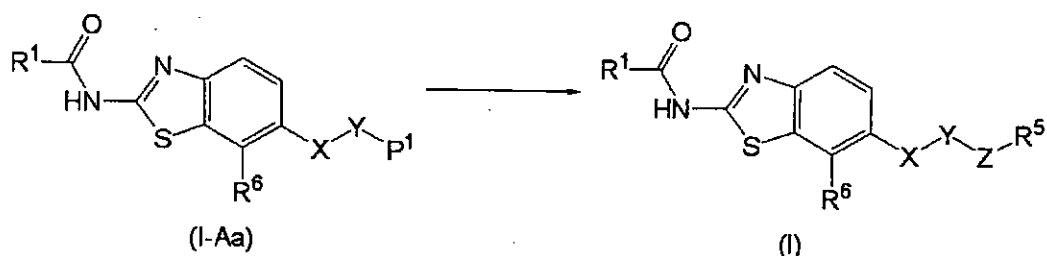
En las siguientes reacciones, los ejemplos de complejo de paladio incluyen acetato de paladio, cloruro de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y similares.

En las siguientes reacciones, los ejemplos de 1 ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-fos) y similares.

[0071]

(Método de producción 1)

[0072]



[0073]

en donde P^1 es un grupo funcional convertible en $-\text{Z}-\text{R}^5$ tal como $-\text{NHR}^3$ y similares, y otros símbolos son cada uno según lo definido más arriba.

[0074]

En el compuesto (I), un compuesto en donde Z es un grupo seleccionado de

- (1) $-\text{NR}^3\text{CO}-$,
- (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$,
- (3) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-$,
- (4) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-\text{W}^2-$,
- (5) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{S}-$,
- (6) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{NR}^4-$,
- (7) $-\text{NR}^3\text{COO}-$, y
- (8) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{CO}-$

[0075]

puede producirse sometiendo, por ejemplo, el compuesto (I-Aa) en donde P^1 es $-\text{NHR}^3$ a una reacción de conversión tal como acilación conocida per se y similares.

La reacción de acilación puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (I-Aa) con ácido carboxílico, éster o derivado reactivo (e.g., haluro de ácido, anhídrido de ácido, éster activo, imidazolida de ácido y similares) correspondiente al resto $-\text{Z}-\text{R}^5$ del compuesto (I).

X2

La cantidad de ácido carboxílico, éster o derivado reactivo a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Esta reacción puede realizarse en presencia de una base según sea necesario.

La cantidad de la base a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Además, esta reacción puede realizarse en presencia de un agente de condensación según sea necesario. Los ejemplos de dicho agente de condensación incluyen reactivo de condensación carbodiimida (e.g., dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-dimetilaminopropilcarbodiimida e hidrocioruro de los mismos), reactivo de condensación de ácido fosfórico (e.g., cianofosfato de dietilo, difenilfosforilazida), N,N'-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio y similares.

La cantidad del agente de condensación a utilizarse es en general 0,1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Para esta reacción, puede utilizarse un promotor de condensación (e.g., 1-hidroxí-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi ftalimida) según sea necesario.

La cantidad del promotor de condensación a utilizarse es en general 0,1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Además, esta reacción puede realizarse en un solvente según sea necesario. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida,

73

N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, piridina, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida y similares.

La temperatura de reacción es en general $-30 - 120^{\circ}\text{C}$, preferiblemente $0 - 100^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es en general 0,1 - 30 horas.

El compuesto (I-Aa) a utilizarse como material de partida puede producirse por medio del método mencionado más abajo.

El ácido carboxílico, éster o derivado reactivo correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I) puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante un método conocido per se.

[0076]

En el compuesto (I), un compuesto en donde Z es un grupo seleccionado de

- (1) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$,
- (2) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-$, y
- (3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-\text{O}-$

puede producirse sometiendo, por ejemplo, el compuesto (I-Aa) en donde P^1 es $-\text{NHR}^3$ a una reacción de conversión tal como formación de urea conocida per se y similares.

Esta reacción puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (I-Aa) con un derivado reactivo correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I), tal como isocianato, carbamoilcloruro, carbamato de tricloroetilo y similares.

La cantidad del derivado reactivo a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Esta reacción puede realizarse en presencia de una base según sea necesario.

La cantidad de la base a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

24

Además, esta reacción puede realizarse en un solvente según sea necesario. Los ejemplos de dicho solvente incluyen aquellos ejemplificados para la antes mencionada reacción de acilación.

La temperatura de reacción es en general $-30 - 100^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es en general 0,1 - 30 horas.

El derivado reactivo correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I) a utilizarse como material de partida puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante un método conocido per se.

[0077]

Además, el compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, convirtiendo el compuesto (I-Aa) en donde P^1 es $-NHR^3$ en un intermedio reactivo tal como carbamoilcloruro, carbamoilimidazolido y similares utilizando un agente carbonilante tal como trifosgeno, carbodiimidazol y similares, y haciendo reaccionar el intermedio reactivo con amina correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I).

La cantidad del agente carbonilante a utilizarse es en general 1 - 5 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

La cantidad de amina a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Esta reacción puede realizarse en presencia de una base según sea necesario.

La cantidad de la base a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Además, esta reacción puede realizarse en un solvente según sea necesario. Los ejemplos de dicho solvente incluyen aquellos ejemplificados para la antes mencionada reacción de acilación.

La temperatura de reacción es en general $-30 - 100^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es en general 0,1 - 30 horas.

La amina correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I) a utilizarse como material de partida puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante un método conocido per se.

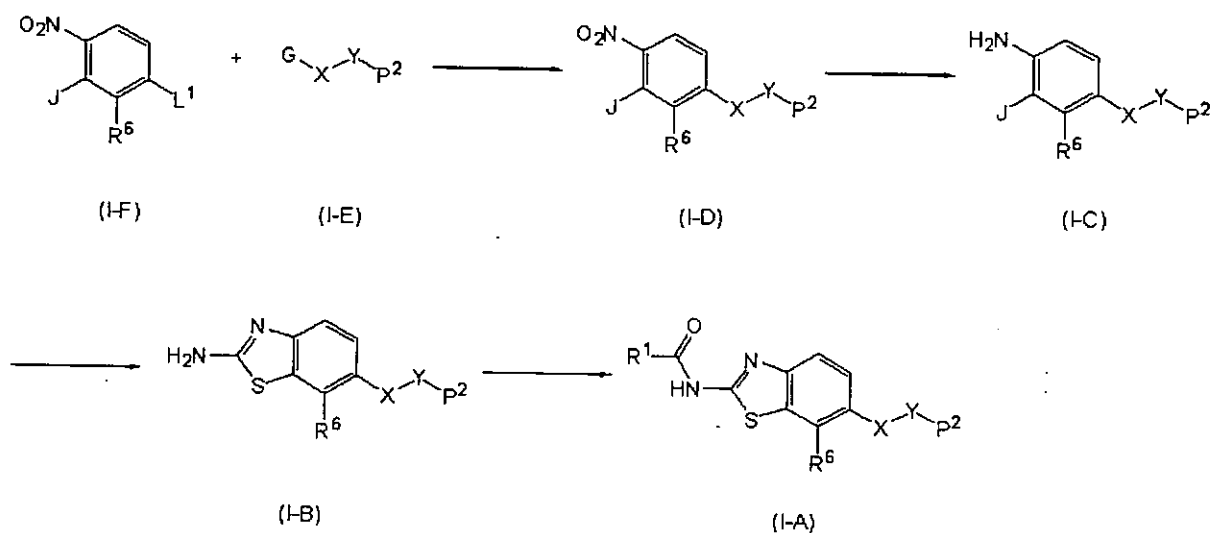
[0078]

El compuesto (I) y el compuesto (I-Aa) pueden producirse conforme al Método de producción A1, A2, B o C utilizado para producir el siguiente compuesto (I-A).

[0079]

(Método de producción A1)

[0080]



[0081]

en donde L^1 es un grupo saliente; G es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal (e.g., metales alcalinos tales como litio, sodio, potasio, cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como magnesio, calcio y similares); P^2 es $-Z-R^5$ o $-\text{P}^1$; J es un átomo de hidrógeno, $-\text{SR}^7$ o $-\text{SCN}$; R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de mercapto (e.g., metilo, fenilo, bencilo, t-butilo) y otros símbolos son cada uno según lo definido más arriba.

Los ejemplos del grupo saliente para L^1 incluyen

(1) un átomo de halógeno (e.g., flúor, cloro, bromo, yodo);

(2) un grupo representado por la fórmula: $-S(O)_kR^8$ en donde k es un número entero de 0, 1 o 2; R^8 es un grupo alquilo C_{1-4} (e.g., metilo, etilo, propilo, terc-butilo), un grupo arilo C_{6-10} (e.g., bencilo, fenilo, tolilo) y similares; o

(3) un grupo representado por la fórmula: $-OR^8$ en donde R^8 es según lo definido más arriba, y similares.

[0082]

El compuesto (I-A) puede producirse sometiendo el compuesto (I-B) a una reacción de conversión del grupo funcional conocida per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-B) se somete a una reacción de acilación conocida per se utilizando ácido carboxílico representado por la fórmula: R^1-COOH o un derivado reactivo del mismo (e.g., haluro de ácido, anhídrido de ácido, éster activo, imidazolida de ácido y similares), y el compuesto resultante se somete a una reacción de conversión del grupo funcional conocida per se según sea necesario, por medio de la cual puede producirse el compuesto (I-A).

La reacción de acilación puede realizarse de la misma manera que en el antes mencionado Método de producción 1.

El ácido carboxílico representado por R^1-COOH y un derivado reactivo del mismo pueden producirse mediante un método conocido per se.

[0083]

El compuesto (I-B) puede producirse a partir del compuesto (I-C).

Por ejemplo, el compuesto (I-C) en donde J es $-SR^7$ se somete a desprotección conocida per se para convertir J en $-SH$, y se hace reaccionar con bromuro de cianogeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina, por medio de la cual puede producirse el compuesto (I-B).

La cantidad de bromuro de cianogeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina a utilizarse es generalmente, 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-C).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Además, esta reacción también puede realizarse en presencia de una base.

La cantidad de base a utilizarse es en general 0,1 - 10 equivalentes, preferiblemente 0,1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-C).

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0084]

Además, el compuesto (I-B) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-C) en donde J es -SCN con un ácido en un solvente.

Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico y similares.

La cantidad de ácido a utilizarse es 1 - 10 equivalentes o una cantidad de solvente en algunos casos,

JA

preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-C).

Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 hora, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0085]

Además, el compuesto (I-B) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-C) en donde J es un átomo de hidrógeno con tiocianato de potasio, tiocianato de sodio o tiocianato de amonio, y bromo. En este caso, R⁶ es preferiblemente un sustituyente aceptor de electrones, tal como un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcóxicarbonilo y similares.

La cantidad de tiocianato de potasio, tiocianato de sodio o tiocianato de amonio a utilizarse en esta reacción es generalmente, 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-C).

La cantidad de bromo a utilizarse es en general 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-C).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar

hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0086]

En forma alternativa, el compuesto (I-B) también puede producirse sometiendo el compuesto (I-D) a una reacción de reducción conocida per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-B) puede producirse directamente sometiendo el compuesto (I-D) en donde J es $-\text{SCN}$ a una reacción de reducción, sin pasar por el compuesto (I-C) en donde J es $-\text{SCN}$.

Por otra parte, el compuesto (I-B) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-D) en donde J es $-\text{SCN}$ con hierro reducido en presencia de un ácido.

Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico y similares.

La cantidad de ácido a utilizarse es 1 - 20 equivalentes o una cantidad de solvente en algunos casos, preferiblemente 1 - 10 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-D).

La cantidad de hierro reducido a utilizarse en esta reacción es 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-D).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0087]

El compuesto (I-D) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-E) con el compuesto (I-F).

En el compuesto (I-E), G es principalmente un átomo de hidrógeno pero puede ser un átomo de metal.

La cantidad de compuesto (I-E) a utilizarse es generalmente, 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-F).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Además, para esta reacción puede utilizarse una base o una sal de amonio.

La cantidad de base o sal de amonio a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-F).

Además, puede utilizarse un complejo de paladio o un ligando de fosfina como catalizador para esta reacción.

La cantidad de complejo de paladio a utilizarse es en general 0,05 - 10 equivalentes, preferiblemente 0,05 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-F).

La cantidad de ligando de fosfina a utilizarse es en general 0,1 - 20 equivalentes, preferiblemente 0,1 - 4 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-F).

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

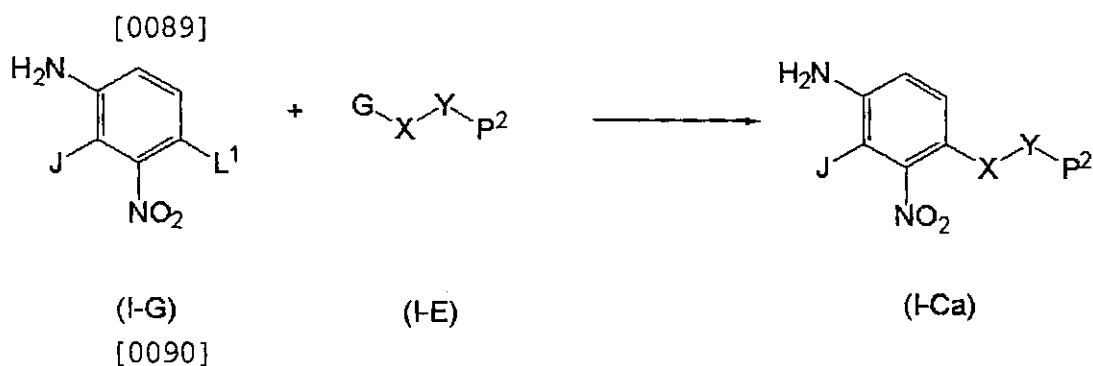
Además, esta reacción puede realizarse bajo irradiación de microondas.

El compuesto (I-E) a utilizarse como material de partida para esta reacción puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

Además, el compuesto (I-F) puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

[0088]

(Método de producción A2)



en donde cada símbolo es según lo definido más arriba.

El compuesto (I-Ca) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-E) con el compuesto (I-G).

La cantidad de compuesto (I-E) a utilizarse es generalmente, 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-G).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Además, para esta reacción puede utilizarse una base o una sal de amonio.

La cantidad de base o sal de amonio a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-G).

Además, puede utilizarse un complejo de paladio o un ligando de fosfina como catalizador para esta reacción.

La cantidad de complejo de paladio a utilizarse es en general 0,05 - 10 equivalentes, preferiblemente 0,05 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-G).

La cantidad de ligando de fosfina a utilizarse es en general 0,1 - 20 equivalentes, preferiblemente 0,1 - 4 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-G).

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

Además, esta reacción puede realizarse bajo irradiación de microondas.

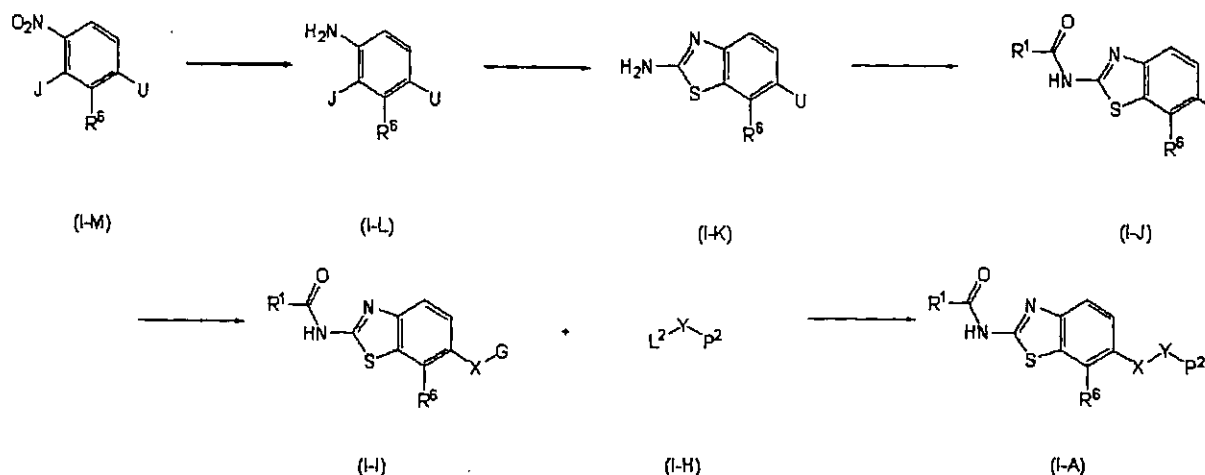
El compuesto (I-E) a utilizarse como material de partida para esta reacción puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

Además, el compuesto (I-G) puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

[0091]

(Método de producción B)

[0092]



[0093]

en donde L^2 es un grupo saliente; U es -X-G o un grupo funcional convertible en -X-G (e.g., $-NO_2$, $-OR^9$ (R^9 es un grupo alquilo C_{1-4} (e.g., metilo, etilo, propilo, terc-butilo), un grupo arilo C_{6-10} (e.g., fenilo, tolilo), o un grupo aralquilo

C₇₋₁₀ (e.g., bencilo)); y otros símbolos son cada uno según lo definido más arriba.

[0094]

El compuesto (I-A) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-I) con el compuesto (I-H).

En el compuesto (I-H), como grupo saliente para L², se pueden utilizar aquellos similares al grupo saliente antes mencionado para L¹.

En el compuesto (I-I), G es principalmente un átomo de hidrógeno pero puede ser un átomo de metal.

La cantidad de compuesto (I-I) a utilizarse es generalmente, 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-H).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Además, para esta reacción puede utilizarse una base o una sal de amonio.

La cantidad de base o sal de amonio a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-H).

Además, puede utilizarse un complejo de paladio o un ligando de fosfina como catalizador para esta reacción.

La cantidad de complejo de paladio a utilizarse es en general 0,05 - 10 equivalentes, preferiblemente 0,05 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-H).

La cantidad de ligando de fosfina a utilizarse es en general 0,1 - 20 equivalentes, preferiblemente 0,1 - 4 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-H).

AS

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

Además, esta reacción puede realizarse bajo irradiación de microondas.

El compuesto (I-H) a utilizarse como material de partida para esta reacción puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

[0095]

El compuesto (I-I) puede producirse sometiendo U de compuesto (I-J) a una reacción de conversión del grupo funcional conocida per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-I) en donde -X-G es $-\text{NH}_2$ puede producirse a partir del compuesto (I-J) en donde U es $-\text{NO}_2$ mediante una reacción de reducción conocida per se. Además, sometiendo este compuesto a una reacción de aminación reductiva conocida per se, una reacción de acoplamiento conocida per se utilizando un catalizador de paladio y similares, puede introducirse un grupo metilo o un grupo protector de amino (e.g., bencilo, t-butilo) en el resto $-\text{NH}_2$ representado por -X-G.

En forma alternativa, el compuesto (I-J) en donde U es $-\text{OR}^9$ se somete a desprotección conocida per se para dar el compuesto (I-I) en donde -X-G es $-\text{OH}$.

[0096]

El compuesto (I-J) a utilizarse como material de partida puede producirse mediante un método conocido per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-J) puede producirse sometiendo el compuesto (I-K) y ácido carboxílico representado por la fórmula: $R^1\text{-COOH}$ o un derivado reactivo del mismo a una reacción de acilación conocida per se de la misma manera que en el antes mencionado Método de producción A1.

[0097]

El compuesto (I-K) a utilizarse como material de partida puede producirse mediante medios conocidos per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-K) puede producirse a partir del compuesto (I-L).

Por ejemplo, el compuesto (I-L) en donde J es -SR^7 (R^7 es según lo definido más arriba) se somete a desprotección conocida per se para convertir J en -SH , y se hace reaccionar con bromuro de cianogeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina para dar el compuesto (I-K).

La cantidad de bromuro de cianogeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina a utilizarse es generalmente, 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-L).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Además, esta reacción también puede realizarse en presencia de una base.

La cantidad de base a utilizarse es en general 0,1 - 10 equivalentes, preferiblemente 0,1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-L).

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C ,

preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0098]

Además, el compuesto (I-K) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-L) en donde J es $-\text{SCN}$ con un ácido en un solvente.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico y similares.

La cantidad de ácido a utilizarse es $1 - 10$ equivalentes o una cantidad de solvente en algunos casos, preferiblemente $1 - 5$ equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-L).

Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0099]

Además, el compuesto (I-K) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-L) en donde J es un átomo

58

de hidrógeno con tiocianato de potasio, tiocianato de sodio o tiocianato de amonio, y bromo. En este caso, R^6 es preferiblemente un sustituyente aceptor de electrones, tal como un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo y similares.

La cantidad de tiocianato de potasio, tiocianato de sodio o tiocianato de amonio a utilizarse en esta reacción es en general 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-L).

La cantidad de bromo a utilizarse es en general 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-L).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0100]

El compuesto (I-L) a utilizarse como material de partida puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-L) puede producirse sometiendo el compuesto (I-M) a una reacción de reducción conocida per se para convertir el grupo nitro en un grupo amino.

En forma alternativa, el compuesto (I-K) puede producirse directamente sometiendo el compuesto (I-M) en donde J es -SCN a una reacción de reducción, sin pasar por el compuesto (I-L) en donde J es -SCN.

Además, el compuesto (I-K) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-M) en donde J es -SCN con hierro reducido en presencia de un ácido.

Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico y similares.

La cantidad de ácido a utilizarse es 1 - 20 equivalentes, a una cantidad de solvente en algunos casos, preferiblemente 1 - 10 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-M).

La cantidad de hierro reducido a utilizarse en esta reacción es 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-M).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

ge

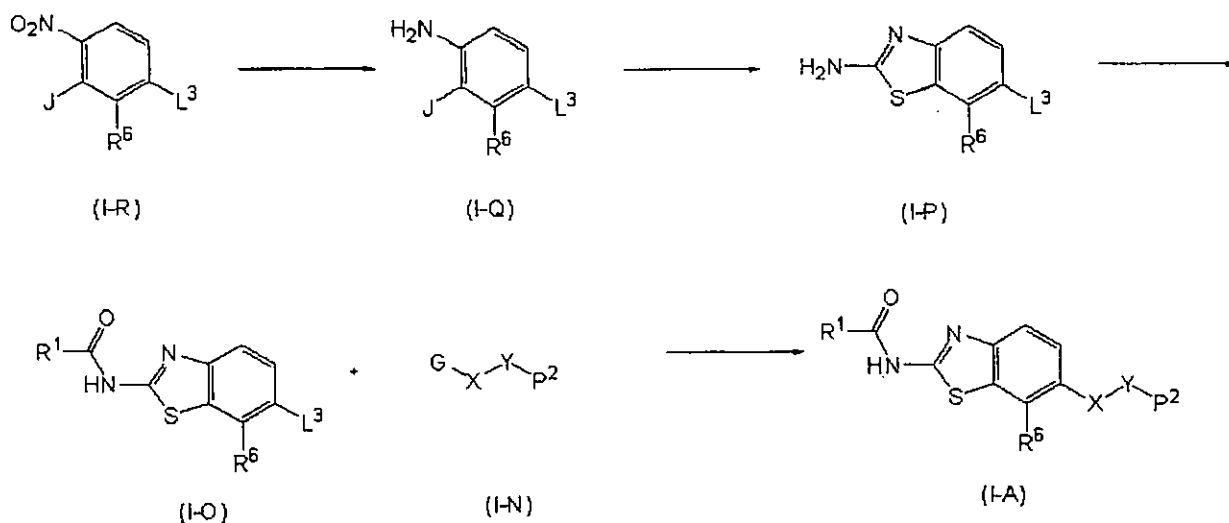
El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

El compuesto (I-M) a utilizarse como material de partida puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

[0101]

(Método de producción C)

[0102]



[0103]

en donde L³ es un grupo saliente; y otros símbolos son cada uno según lo definido más arriba.

El compuesto (I-A) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-N) con el compuesto (I-O).

En el compuesto (I-N), G es principalmente un átomo de hidrógeno pero puede ser un átomo de metal.

En el compuesto (I-O), como grupo saliente para L³, se pueden utilizar aquellos similares al grupo saliente antes mencionado para L¹.

La cantidad de compuesto (I-N) a utilizarse es generalmente, 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-O).

91

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Además, para esta reacción puede utilizarse una base o una sal de amonio.

La cantidad de base o sal de amonio a utilizarse es en general 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-O).

Además, puede utilizarse un complejo de paladio o un ligando de fosfina como catalizador para esta reacción.

La cantidad de complejo de paladio a utilizarse es en general 0,05 - 10 equivalentes, preferiblemente 0,05 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-O).

La cantidad de ligando de fosfina a utilizarse es en general 0,1 - 20 equivalentes, preferiblemente 0,1 - 4 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-O).

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

Además, esta reacción puede realizarse bajo irradiación de microondas.

El compuesto (I-N) a utilizarse como material de partida para esta reacción puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

[0104]

Además, el compuesto (I-O) puede producirse mediante un método conocido per se.

Por ejemplo, el compuesto de material de partida (I-O) puede producirse sometiendo el compuesto (I-P) y ácido carboxílico representado por la fórmula: $R^1\text{-COOH}$ o un derivado reactivo del mismo a una reacción de acilación conocida per se de la misma manera que en el antes mencionado método de producción A1.

[0105]

El compuesto (I-P) a utilizarse como material de partida puede producirse mediante un método conocido per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-P) puede producirse a partir del compuesto (I-Q).

Por ejemplo, el compuesto (I-P) puede producirse sometiendo el compuesto (I-Q) en donde J es $-\text{SR}^7$ (R^7 es según lo definido más arriba) a desprotección conocida per se para convertir J en $-\text{SH}$ y después haciendo reaccionar el compuesto con bromuro de cianogeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina.

La cantidad de bromuro de cianogeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina a utilizarse es generalmente, 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Q).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos de dicho solvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Además, esta reacción también puede realizarse en presencia de una base.

43

La cantidad de base a utilizarse es en general 0,1 - 10 equivalentes, preferiblemente 0,1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Q).

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0106]

Además, el compuesto (I-P) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-Q) en donde J es $-\text{SCN}$ con un ácido en un solvente.

Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico y similares.

La cantidad de ácido a utilizarse es 1 - 10 equivalentes o una cantidad de solvente en algunos casos, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Q).

Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0107]

Además, el compuesto (I-P) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-Q) en donde J es un átomo de hidrógeno con tiocianato de potasio, tiocianato de sodio o tiocianato de amonio, y bromo.

La cantidad de tiocianato de potasio, tiocianato de sodio o tiocianato de amonio a utilizarse en esta reacción es generalmente, 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Q).

La cantidad de bromo a utilizarse es 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 2 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-Q).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

[0108]

El compuesto (I-Q) a utilizarse como material de partida

puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-Q) puede producirse sometiendo el compuesto (I-R) a una reacción de reducción conocida per se para convertir un grupo nitro en un grupo amino.

En forma alternativa, el compuesto (I-P) también puede producirse directamente sometiendo el compuesto (I-R) en donde J es -SCN a una reacción de reducción, sin pasar por el compuesto (I-Q) en donde J es -SCN.

Además, el compuesto (I-P) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-R) en donde J es -SCN con hierro reducido en presencia de un ácido.

Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico y similares.

La cantidad de ácido a utilizarse es 1 - 20 equivalentes, o una cantidad de solvente en algunos casos, preferiblemente 1 - 10 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-R).

La cantidad de hierro reducido a utilizarse en esta reacción es 1 - 10 equivalentes, preferiblemente 1 - 5 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (I-R).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Como solvente, por ejemplo, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o un solvente mezclado de los mismos y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento (en general aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o bajo calentamiento (en general aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 160°C).

96

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 1 a 20 horas, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 horas.

El compuesto (I-R) a utilizarse como material de partida puede estar disponible en comercios, o puede producirse mediante medios conocidos per se.

[0109]

El compuesto (I) puede aislarse y purificarse mediante medios conocidos per se, tal como transferencia de fases, concentración, extracción de solvente, fraccionamiento, conversión de líquidos, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I) se obtiene como compuesto libre, este se puede convertir en una sal deseada mediante un método conocido per se o un método análogo al mismo. A la inversa, cuando el compuesto se obtiene como sal, este se puede convertir en una forma libre u otra sal deseada mediante un método conocido per se o un método análogo al mismo.

[0110]

El compuesto (I) puede utilizarse como un profármaco. Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto convertido en compuesto (I) mediante una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc. bajo la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto convertido en el compuesto (I) mediante oxidación, reducción, hidrólisis, etc. debido a una enzima, un compuesto convertido en el compuesto (I) mediante hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico, y similares.

[0111]

Un profármaco del compuesto (I) puede ser

(1) un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (e.g., un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a

92

eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etoxycarbonilación, terc-butoxycarbonilación, acetilación o ciclopropilcarbonilación);

(2) un compuesto obtenido sometiendo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (e.g., un compuesto obtenido sometiendo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación);

(3) un compuesto obtenido sometiendo carboxilo en el compuesto (I) a conversión en éster o amidación (e.g., un compuesto obtenido sometiendo carboxilo en el compuesto (I) a conversión en éster etílico, conversión en éster fenílico, conversión en éster carboximetílico, conversión en éster dimetilaminometílico, conversión en éster pivaloiloximetílico, conversión en éster etoxycarboniloietílico, conversión en éster ftalidílico, conversión en éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, conversión en éster ciclohexiloxycarboniletilico o metilamidación) y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido per se.

[0112]

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser un compuesto convertido en compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas, tales como aquellas descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Desarrollo de Productos Farmacéuticos), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

[0113]

Cuando el compuesto (I) posee un isómero tal como isómero óptico, estereoisómero, isómero, isómero rotacional y similares, cualquier isómero y una mezcla de los mismos se incluyen en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) posee un isómero óptico, también se incluye un isómero óptico separado de un racemato en el compuesto (I). Dichos isómeros se pueden obtener como productos independientes mediante medios de síntesis o un medio de separación (concentración, extracción de solvente, cromatografía en columna, recristalización y similares) conocidos per se.

[0114]

El compuesto (I) puede ser un cristal, y se incluyen tanto un cristal único como mezclas de cristales en el compuesto (I). Los cristales pueden producirse mediante cristalización conforme a métodos de cristalización conocidos per se.

El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato, cualquiera de los que se incluyen en el compuesto (I).

Un compuesto etiquetado con un isótopo (e.g., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I etc.) también se incluye en el compuesto (I).

Además, una forma de conversión de deuterio en donde ^1H se convierte en $^2\text{H(D)}$ también se incluye en el compuesto (I).

[0115]

El compuesto (I) o un profármaco del mismo (en la especificación, a veces se abrevia como "el compuesto de la presente invención") posee una actividad inhibitoria de Raf (particularmente B-Raf), y puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o tratamiento de cáncer, y un inhibidor del crecimiento de cáncer, un agente supresor de metástasis de cáncer. Además, el compuesto de la presente invención se puede utilizar para la profilaxis o tratamiento de enfermedades dependientes de B-Raf en mamíferos.

[0116]

El compuesto de la presente invención también posee una actividad inhibitoria sobre el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR; particularmente, VEGFR2).

[0117]

El compuesto de la presente invención muestra una fuerte actividad inhibitoria en Raf (particularmente, B-Raf). Debido a que el compuesto de la presente invención también es superior en la eficacia, farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción etc.), solubilidad (solubilidad en agua, etc.), interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad (toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad, etc.), estabilidad (estabilidad química, estabilidad respecto a una enzima, etc.) y similares, el mismo es útil como medicamento.

[0118]

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil como inhibidor de Raf (específicamente B-Raf) para mamíferos (e.g., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano, etc.).

El compuesto de la presente invención se utiliza como un medicamento tal como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades relacionadas con Raf (enfermedad proliferativa, enfermedad inmune, enfermedad inflamatoria, por ejemplo, cáncer [e.g., cáncer colorectal (e.g., cáncer colorectal familiar, cáncer colorectal no poliposo hereditario, tumor estromal gastrointestinal), cáncer de pulmón (e.g., cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (e.g., cáncer del conducto pancreático), cáncer gástrico (e.g., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso,

cáncer adenoescamoso), cáncer de mama (e.g., carcinoma ductal invasivo, cáncer ductal in situ, cáncer inflamatorio de mama), cáncer de ovario (e.g., cáncer epitelial ovárico, tumor extragonadal de la célula de germen, tumor de la célula de germen ovárico, tumor ovárico de bajo potencial maligno), cáncer de próstata (e.g., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas), cáncer de hígado (e.g., cáncer de hígado primario, cáncer del conducto biliar extrahepático), cáncer tiroideo (e.g., cáncer tiroideo medular), cáncer de riñón (e.g., carcinoma de célula renal, cáncer de células transicionales de pelvis renal y uréter), cáncer uterino, tumor cerebral (e.g., astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico), melanoma, sarcoma, cáncer de la glándula urinaria, cáncer sanguíneo incluyendo mieloma múltiple)), angiogénesis, retinopatía diabética, artritis reumatoidea, psoriasis, aterosclerosis, restenosis, insuficiencia cardíaca, sarcoma de Kaposi, COPD (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), fibrosis quística, dolor, asma, endometriosis, riñón quístico, nefritis, hepatitis, dermatitis, inflamación tal como osteoartritis y similares, hipertensión y similares; un inhibidor del crecimiento de cáncer; un supresor de metástasis de cáncer; un promotor de apoptosis y similares.

Entre estas, el mismo es efectivo, por ejemplo, para el cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer tiroideo, cáncer de riñón, tumor cerebral, melanoma, cáncer de la glándula urinaria y cáncer sanguíneo. Particularmente, el compuesto de la presente invención es efectivo para melanoma, cáncer tiroideo, cáncer de pulmón, cáncer colorectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de riñón.

[0119]

121

El compuesto de la presente invención puede administrarse en forma oral o parenteral ya que es o está en una mezcla con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

La forma de dosificación del compuesto de la presente invención para la administración oral es, por ejemplo, preparaciones orales tales como comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con una película, comprimido sublingual, comprimido bucal, comprimido de rápida integración a la cavidad bucal), píldora, gránulo, polvo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), jarabe, emulsión, suspensión, películas (e.g., película de adhesión a la membrana mucosa de la cavidad bucal) y similares.

La forma de dosificación para la administración parenteral es, por ejemplo, inyección, agente de inyección, instilación, supositorio y similares. Además, el mismo es efectivo para hacer una preparación de liberación sostenida combinando el compuesto con una base apropiada (e.g., polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, éster de ácido graso de poliglicerol, etc.).

[0120]

Como un método para producir el compuesto de la presente invención en la antes mencionada forma de dosificación, se puede emplear un conocido método de producción (e.g., el método descrito en la Farmacopea Japonesa) utilizado en general en el campo pertinente. Cuando se produce la antes mencionada forma de dosificación, se añaden adecuadamente según sea necesario para la producción, cantidades apropiadas de aditivos tales como excipiente, ligante, disgregante, lubricante, agente edulcorante, tensioactivo, agente de suspensión, emulsionante y similares, en general utilizados en el campo farmacéutico.

[0121]

Cuando el compuesto de la presente invención se prepara en un comprimido, por ejemplo, este puede producirse añadiendo un excipiente, un ligante, un disgregante, un lubricante y similares, y cuando se debe preparar una píldora o un gránulo, este puede producirse añadiendo un excipiente, un ligante, un disgregante y similares. Cuando se debe preparar un polvo o una cápsula, este puede producirse añadiendo un excipiente y similares, cuando se debe preparar un jarabe, este puede producirse añadiendo un edulcorante y similares, y cuando se debe preparar una emulsión o una suspensión, esta puede producirse añadiendo un agente de suspensión, un tensioactivo, un emulsionante y similares.

[0122]

Los ejemplos de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, glicirrizina en polvo, manitol, carbonato hidrógeno de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares.

Los ejemplos de ligante incluyen pasta líquida de almidón al 5 - 10 % en peso, solución de gelatina o solución de goma arábiga al 10 - 20 % en peso, solución de tragacanto al 1 - 5 % en peso, solución de carboximetil celulosa, solución de alginato de sodio, glicerina y similares.

Los ejemplos de disgregante incluyen almidón, carbonato de calcio y similares.

Los ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado y similares.

Los ejemplos de edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertida, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple y similares.

Los ejemplos de tensioactivo incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitan, estearato de polioxilo 40 y similares.

Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen goma arábica, alginato de sodio, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, bentonita y similares.

Los ejemplos de emulsionante incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina, polisorbato 80 y similares.

[0123]

Además, cuando se produce el compuesto de la presente invención en la antes mencionada forma de dosificación, se puede añadir bajo demanda una cantidad apropiada de un colorante, un conservante, un aromático, un corrigente, un estabilizante, un agente espesante y similares típicamente utilizados en el campo de preparación.

[0124]

Como inyección, se mencionan la inyección intravenosa así como la inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación y similares, y como preparación de liberación sostenida, se mencionan un agente transdérmico de iontoforesis y similares.

[0125]

Dichas inyecciones se preparan mediante métodos conocidos per se, o disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto de la presente invención en un líquido oleoso o acuoso esterilizado. Como líquido acuoso para inyección, se pueden mencionar suero fisiológico, soluciones isotónicas que contienen glucosa u otro fármaco auxiliar (e.g., D-sorbitol, D-mannitol, cloruro de sodio y similares) y similares, y los mismos se pueden utilizar en combinación con agentes solubilizantes apropiados, tales como alcoholes (e.g., etanol), polialcoholes (e.g., propileno glicol, polietileno glicol), tensioactivos no iónicos (e.g., polisorbato 80, HCO-50) y similares. Como líquido oleoso, se pueden mencionar aceite de sésamo, aceite de soja y similares, que pueden utilizarse en combinación con agentes solubilizantes tales como benzoato de

bencilo, alcohol bencílico y similares. Además, se pueden mezclar tampones (e.g., tampón de fosfato, tampón de acetato de sodio), agentes suavizantes (e.g., cloruro de benzalconio, hidrocloreuro de procaina y similares), estabilizantes (e.g., albúmina de suero humano, polietileno glicol y similares), conservantes (e.g., alcohol bencílico, fenol y similares) y similares. Una inyección preparada en general se rellena en una ampolla.

[0126]

Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación farmacéutica, el mismo es en general aproximadamente 0,01 a 100 % en peso, preferiblemente aproximadamente 2 a 85 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 a 70 % en peso, con relación a la preparación total.

[0127]

Aunque el contenido del aditivo en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación farmacéutica, el mismo es en general aproximadamente 1 a 99.9 % en peso, preferiblemente aproximadamente 10 a 90 % en peso, con relación a la preparación total.

[0128]

El compuesto de la presente invención es estable y poco tóxico, y se puede utilizar en forma segura. Aunque la dosis diaria varía dependiendo de la afección y peso corporal de los pacientes, la clase de compuesto, vía de administración y similares, en el caso de, por ejemplo, administración oral a pacientes para el tratamiento de cáncer, la dosis diaria a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 3 a 300 mg, más preferiblemente aproximadamente 10 a 200 mg, como

105

principio activo (el compuesto de la presente invención), que puede administrarse en una única administración o puede administrarse en 2 o 3 porciones por día.

[0129]

Cuando el compuesto de la presente invención se administra en forma parenteral, este en general se administra en forma de líquido (e.g., inyección). Aunque la dosis varía dependiendo de el sujeto de administración, órgano blanco, síntoma, método de administración y similares, la misma es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, en forma de una inyección, con relación a 1 kg de peso corporal, que preferiblemente se administra mediante inyección intravenosa.

[0130]

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en forma concurrente con otros fármacos. Para ser específico, el compuesto de la presente invención se puede utilizar junto con medicamentos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, medicamentos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular y similares. A continuación, los fármacos que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención se abrevian como "fármacos concomitantes".

[0131]

Los ejemplos de "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fosfestrol, dietilstilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (e.g., citrato de tamoxifeno,

106

citrato de toremifeno), preparaciones de píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (e.g., acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina), droloxifeno, epitioestanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de aromatasa (e.g., hidrocloruro de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano), antiandrógenos (e.g., flutamida, bicartamida, nilutamida), inhibidores de 5 α -reductasa (e.g., finasterida, epristerida), fármacos de hormonas de la corteza aderenal (e.g., dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona), inhibidores de la síntesis de andrógenos (e.g., abiraterona), retinoides y fármacos que retardan el metabolismo retinoide (e.g., liarozol), y similares.

[0132]

Los ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticáncer, agentes anticáncer derivados de plantas, y similares.

[0133]

Los ejemplos de "agentes alquilantes" incluyen mostaza de nitrógeno, hidrocloruro de N-óxido de mostaza de nitrógeno, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocina, tosilato de improsulfano, busulfano, hidrocloruro de nimustina, mitobronitol, melfalan, dacarbazina, ranimustina, estramustina fosfato sódico, trietilenemelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglucid, carboplatina, cisplatina, miboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, altretamina, ambamustina, hidrocloruro de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfan, trofosfamida, zinostatina stimalámero, adozelesina, cistemustina, bizelesina, preparaciones DDS de los mismos, y similares.

[0134]

Los ejemplos de "antimetabolitos" incluyen mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribosida, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, encitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, hidrocloreuro de ancitabina, fármacos 5-FU (e.g., fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, calcio de leucovorin, tabloid, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexima, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina, preparaciones DDS de los mismos, y similares.

[0135]

Los ejemplos de "antibióticos anticáncer" incluyen actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, hidrocloreuro de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, hidrocloreuro de daunorubicina, hidrocloreuro de doxorubicina, hidrocloreuro de aclarubicina, hidrocloreuro de pirarubicina, hidrocloreuro de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, hidrocloreuro de zorubicina, hidrocloreuro de mitoxantrona, hidrocloreuro de idarubicina, preparaciones DDS de los mismos, y similares.

[0136]

Los ejemplos de "agentes anticáncer derivados de plantas" incluyen etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, teniposida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, preparaciones DDS de los mismos, y similares.

[0137]

Los ejemplos de "agentes inmunoterapéuticos" incluyen Modificadores de la Respuesta Biológica (e.g., picibanil, crestin, sizofiran, lentinan, ubenimex, interferonas, interleuquinas, factor estimulante de colonia de macrofagos, factor estimulante de colonia de granulocitos, eritropoietina,

108

limfotoxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4), y similares.

[0138]

Los ejemplos de "factores de crecimiento celular" de los "medicamentos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualquier sustancia que promueve la proliferación celular, que normalmente son péptidos que poseen no más de un peso molecular de 20.000 que son capaces de exhibir su actividad en bajas concentraciones uniéndose a un receptor, que incluyen

(1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que básicamente poseen la misma actividad que EGF [e.g., TGF α],

(2) insulina o sustancias que básicamente poseen la misma actividad que la insulina [e.g., insulina, IGF (factor de crecimiento similar a la insulina)-1, IGF-2],

(3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que básicamente poseen la misma actividad que el FGF [e.g., FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10], y

(4) otros factores de crecimiento celular [e.g., CSF (factor estimulante de colonia), EPO (eritropoietina), IL-2 (interleuquina-2), NGF (factor de crecimiento de nervios), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF β (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), heregulina, angiopoietina, y similares].

[0139]

Los ejemplos de "receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimientos antes mencionados, incluyendo receptor de EGF, receptor de heregulina (e.g., HER3), receptor de insulina, receptor de IGF-1, receptor de IGF-2,

receptor de FGF-1 o receptor de FGF-2, receptor de VEGF, receptor de angiopoietina (e.g., Tie2), receptor de PDGF, y similares.

[0140]

Como "medicamentos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular", se utilizan inhibidor de EGF, inhibidor de TGF α , inhibidor de heregulina, inhibidor de insulina, inhibidor de IGF, inhibidor de FGF, inhibidor de KGF, inhibidor de CSF, inhibidor de EPO, inhibidor de IL-2, inhibidor de NGF, inhibidor de PDGF, inhibidor de TGF β , inhibidor de HGF, inhibidor de VEGF, inhibidor de angiopoietina, inhibidor de del receptor de EGF, inhibidor de HER2, inhibidor de HER4, inhibidor del receptor de insulina, inhibidor del receptor de IGF-1, inhibidor del receptor de IGF-2, inhibidor del receptor de FGF-1, inhibidor del receptor de FGF-2, inhibidor del receptor de FGF-3, inhibidor del receptor de FGF-4, inhibidor del receptor de VEGF, inhibidor de Tie-2, inhibidor del receptor de PDGF, inhibidor de Abl, inhibidor de Raf, inhibidor de FLT3, inhibidor de c-Kit, inhibidor de Src, inhibidor de PKC, inhibidor de Trk, inhibidor de Ret, inhibidor de mTOR, inhibidor de Aurora, inhibidor de PLK, inhibidor de MEK (MEK1/2), inhibidor de MET, inhibidor de CDK, inhibidor de Akt, inhibidor de ERK y similares. Más específicamente como dichos agentes, se utilizan anticuerpo anti-VEGF (e.g., Bevacizumab), anticuerpo anti-HER2 (e.g., Trastuzumab, Pertuzumab), anticuerpo anti-EGFR (e.g., Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), anticuerpo anti-VEGFR, Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-

110

pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridina-3-carboxamida (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletíl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilsulfanil]fenil]ciclopropanocarboxamida (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etil éster de ácido fosfórico (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina sal de sodio (ON-1910Na), 4-[8-ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-2-ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (BI-2536), 2-hidroxietil éster de ácido 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-carbohidroxámico (AZD-6244), N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)benzamida (PD-0325901) y similares.

[0141]

Además de los fármacos antes mencionados también se pueden utilizar L-asparaginasa, aceglatona, hidrocloreto de procarbazona, sal de complejo de cobalto-protoporfirina, hematoporfirina mercurica -sodio, inhibidores de topoisomerasa I (e.g., irinotecan, topotecan), inhibidores de topoisomerasa II (e.g., sobuzoxano), inductores de diferenciación (e.g., retinoide, vitamina D), otros inhibidores de angiogénesis (e.g., humagilin, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2), α -bloqueadores (e.g., hidrocloreto de tamsulosina), ácidos bisfosfónicos (e.g., pamidronato, zoledronato), talidomida, 5-azacitidina, decitabina, bortezomib, anticuerpo antitumoral.

(e.g., anticuerpo anti-CD20), anticuerpo etiquetado con toxina y similares.

[0142]

Mediante la combinación del compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto superior tal como

(1) La dosis puede reducirse en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

(2) el fármaco a combinarse con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse conforme a la afección de los pacientes (caso suave, caso severo y similares),

(3) se puede alargar el período de tratamiento,

(4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido,

(5) se puede lograr un efecto sinérgico mediante el uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

[0143]

En la presente especificación, se hace referencia al compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante utilizado en combinación como "agente de combinación de la presente invención".

Para el uso del agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no es limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse a un sujeto de administración en forma simultánea, o pueden administrarse en tiempos separados. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse conforme a la dosis clínicamente fijada, y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

[0144]

112

Los ejemplos de modo de administración del uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante incluyen los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma simultánea para dar una única preparación, que después se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar dos clases de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar dos clases de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en momentos diferentes. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar dos clases de preparaciones que se administran simultáneamente por diferentes vías de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar dos clases de preparaciones que se administran por diferentes vías de administración en diferentes momentos (e.g., el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se administran en este orden, o en orden inverso).

La dosis del fármaco concomitante se determina adecuadamente de acuerdo con su dosis clínica y la proporción del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se determina adecuadamente dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad blanco, síntoma, combinación, y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, el fármaco concomitante se utiliza en 0,01 a 100 (partes por peso), con relación una 1 parte por peso del compuesto de la presente invención.

[0145]

El agente de combinación de la presente invención posee baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el antes mencionado fármaco concomitante pueden mezclarse, conforme a un método conocido per se, con un vehículo aceptable para uso farmacológico para dar composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con una película), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsula blanda), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida y similares, que pueden administrarse en forma segura en forma oral o parenteral (e.g., local, recto, vena, y similares). Una inyección puede administrarse mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratisular, o directamente a la lesión.

[0146]

Como vehículo aceptable para uso farmacológico que puede utilizarse para preparar una preparación del agente de combinación de la presente invención, se pueden mencionar aquellos similares a los antes mencionados vehículos aceptables para uso farmacológico, que se pueden utilizar para la producción del medicamento de la presente invención. Donde sea necesario, los aditivos antes mencionados que se pueden utilizar para la producción del medicamento de la presente invención, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes y similares también pueden utilizarse adecuadamente en cantidades apropiadas.

[0147]

La proporción de compuesto del compuesto de la presente invención respecto del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención puede fijarse adecuadamente dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedades y similares.

114

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y usualmente es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, sobre la base de la preparación total.

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y usualmente es de aproximadamente 0,01 a 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, sobre la base de la preparación total.

El contenido de aditivos en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y usualmente es de aproximadamente 1 a 99,99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90% en peso, sobre la base de la preparación total.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan en forma separada, se puede adoptar el mismo contenido.

[0148]

Estas preparaciones pueden producirse mediante un método conocido *per se*, que en general se emplea en el proceso de preparación.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden preparar en una inyección acuosa junto con un agente dispersante (e.g., Tween 80 (fabricado por Atlas Polvo, US), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietileno glicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un estabilizante (e.g., ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio), un tensioactivo (e.g., Polisorbato 80, macrogol), un solubilizante

(e.g., glicerina, etanol), un tampón (e.g., ácido fosfórico y sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y sal de metal alcalino del mismo), un agente isotonzante (e.g., cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, glucosa), un ajustador de pH (e.g., ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), un conservante (e.g., paraoxibenzoato de etilo, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico), un agente disolvente (e.g., glicerina concentrada, meglumina), un agente solubilizante (e.g., propileno glicol, sacarosa), un agente suavizante (e.g., glucosa, alcohol bencílico), y similares, o se pueden disolver, suspender o emulsionar en un aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y similares o un agente solubilizante tal como propileno glicol y similares y se prepara en una inyección oclosa, por medio de la cual se logra una inyección.

[0149]

Además, se puede añadir un excipiente (e.g., lactosa, sacarosa, almidón), un agente de disgregación (e.g., almidón, carbonato de calcio), un ligante (e.g., almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa), un lubricante (e.g., talco, estearato de magnesio, polietileno glicol 6000) y similares al compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y la mezcla se puede moldear por compresión, conforme a un método conocido per se después si se desea, el producto moldeado puede recubrirse mediante un método conocido per se a los efectos de enmascarar el sabor, propiedad entérica o durabilidad, para dar una preparación para la administración oral.

Como agente de recubrimiento, por ejemplo, se puede utilizar hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietileno glicol, Tween 80, Pluronic F68, acetato ftalato de celulosa,

118

ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, Eudoragit (copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico, fabricado por Rohm, DE), pigmento (e.g., óxido de hierro rojo, dióxido de titanio) y similares. La preparación para la administración oral puede ser cualquiera de una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación sostenida.

[0150]

Por otra parte, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden prepararse en un supositorio líquido, semisólido o sólido acuoso u oleoso conforme a un método conocido per se, mezclando estos con un sustrato oleoso, sustrato acuoso o sustrato de gel acuoso.

Como sustrato oleoso, por ejemplo, se mencionan glicéridos de ácido graso superior [e.g., manteca de cacao, Witepsols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania)], glicéridos de ácido graso de cadena media [e.g., Miglioles (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania)], o aceite vegetales (e.g., aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón), y similares.

Además, como sustrato acuoso, por ejemplo, se mencionan polietileno glicol, propileno glicol y similares, y como sustrato de gel acuoso, por ejemplo, se mencionan gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico y similares.

[0151]

Como preparación de liberación sostenida antes mencionada, se mencionan microcápsulas de liberación sostenida y similares. La microcápsula de liberación sostenida puede producirse mediante un método conocido per se, por ejemplo, un método mostrado en el siguiente punto [2].

[0152]

117

El compuesto de la presente invención preferiblemente se moldea en una preparación para la administración oral tal como una preparación sólida (e.g., polvo, gránulo, comprimido, cápsula) y similares, o se moldea en una preparación para administración rectal tal como un supositorio y similares. Particularmente, es preferible una preparación para la administración oral.

El fármaco concomitante puede prepararse en la antes mencionada forma de fármaco dependiendo de la clase de fármaco.

[0153]

Más abajo se describirá específicamente [1] una inyección del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación de la misma, [2] una preparación de liberación sostenida o preparación de liberación inmediata del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación de la misma, [3] un comprimido sublingual, agente de rápida integración bucal o intraoral del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación de la misma.

[0154]

[1] Inyección y preparación de la misma

Es preferible una inyección preparada disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en agua. Se puede permitir que esta inyección contenga unbenzoato y/o salicilato.

La inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y si se desea, un benzoato y/o salicilato, en agua.

[0155]

Como las antes mencionadas sales de ácido benzoico y ácido salicílico, por ejemplo, se detallan sales de metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares,

sales de amonio, sales de meglumina, sales con bases orgánicas tales como trometamol y similares, etc.

[0156]

La concentración del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante es una inyección es de 0,5 a 50 % en p/v, preferiblemente de aproximadamente 3 a 20 % en p/v. La concentración de un benzoato o/y salicilato es de 0,5 a 50 % en p/v, preferiblemente de aproximadamente 3 a 20 % en p/v.

[0157]

En la inyección de la presente invención, se pueden mezclar apropiadamente aditivos usualmente utilizados en una inyección, por ejemplo, un estabilizante (e.g., ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio), un tensioactivo (e.g., Polisorbato 80, macrogol), un solubilizante (e.g., glicerina, etanol), un tampón (e.g., ácido fosfórico y sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y sal de metal alcalino del mismo), un agente isotonizante (e.g., cloruro de sodio, cloruro de potasio), un agente dispersante (e.g., hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de pH (e.g., ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), un conservante (e.g., paraoxibenzoato de etilo, ácido benzoico), un agente disolvente (e.g., glicerina concentrada, meglumina), un agente solubilizante (e.g., propileno glicol, sacarosa), un agente suavizante (e.g., glucosa, alcohol bencílico), y similares. Estos aditivos en general se mezclan en una proporción usualmente utilizada en una inyección.

[0158]

Es favorable que el pH de una inyección se controle de pH 2 a 12, preferiblemente de pH 2,5 a 8,0 mediante la adición de un regulador de pH.

Una inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y si se desea, un benzoato y/o a salicilato, y si es necesario, los aditivos

antes mencionados en agua. Estos pueden disolverse en cualquier orden, y se pueden disolver adecuadamente de la misma manera que en un método convencional para producir una inyección.

[0159]

Una solución acuosa para inyección puede calentarse favorablemente, en forma alternativa, por ejemplo, se puede realizar esterilización por filtro, esterilización por calor a alta presión y similares de la misma manera que para una inyección habitual, para proporcionar una inyección.

Puede ser favorable que una solución acuosa para inyección se someta a esterilización por calor a alta presión a 100 a 121°C durante 5 a 30 minutos.

Además, también puede producirse una preparación dotada de una propiedad antibacteriana de una solución de manera que esta se pueda utilizar como una preparación que se divida y se administre en múltiples momentos.

[0160]

[2] Preparación de liberación sostenida o preparación de liberación inmediata, y preparación de la misma

Es preferible una preparación de liberación sostenida que se obtiene, si se desea, recubriendo un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante con un agente formador de película tal como una sustancia insoluble en agua, polímero hinchable y similares. Por ejemplo, es preferible una preparación de liberación sostenida para la administración oral del tipo de una administración por día.

[0161]

Como sustancia insoluble en agua utilizada en un agente formador de película, se detallan, por ejemplo, éteres de celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa y similares, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato

120

de celulosa y similares, ésteres polivinílicos tales como acetato de polivinilo, butirato de polivinilo y similares, copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de etoxietilo/ metacrilato de cinnamoetilo / metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de ácido metacrílico alquilamida, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, polimetacrilamida, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido metacrílico), copolímero de metacrilato glicídilo, particularmente, polímeros sobre la base de ácido acrílico tales como Eudoragit (fabricado por Rohm Pharma) tal como Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (acrilato de etilo/metacrilato de metilo/trimetilcloruro metacrilato/amonio de etilo), Eudoragit NE-30D (copolímero de metacrilato de metilo/acrilato de etilo), y similares, aceites hidrogenados tales como aceite de castor hidrogenado (e.g., cera Lubri (fabricada por Freund Corporation) y similares), ceras tales como cera de carnauba, éster de glicerina de ácido graso, parafina y similares, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, y similares.

[0162]

Como polímero hinchable, son preferibles los polímeros que poseen un grupo ácido disociable y que muestran hinchazón dependiente del pH, y son preferibles los polímeros que poseen un grupo ácido disociable, que manifiesta pequeña hinchazón en regiones acídicas tales como en estómago y gran hinchazón en regiones neutrales tales como en el intestino delgado e intestino grueso.

Como dicho polímero que posee un grupo ácido disociable y que muestra hinchazón dependiente del pH, se detallan los polímeros de ácido poliacrílico reticulables tales como, por ejemplo, Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 y similares, policarbofil, policarbofil de calcio (los últimos

dos son fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (todos son fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y similares.

[0163]

El agente formador de película utilizado en una preparación de liberación sostenida además puede contener una sustancia hidrofílica.

Como sustancia hidrofílica, por ejemplo, se pueden mencionar polisacáridos que pueden contener un grupo sulfato tal como pullulan, dextrina, alginato de metal alcalino y similares, polisacáridos que poseen un hidroxialquilo o carboxialquilo tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietileno glicol y similares.

[0164]

El contenido de una sustancia insoluble en agua en el agente formador de película de una preparación de liberación sostenida es de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 35 a aproximadamente 80% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 75% (p/p), el contenido de un polímero hinchable es de aproximadamente 3 a aproximadamente 30% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15% (p/p). El agente formador de película además puede contener una sustancia hidrofílica, y en cuyo caso, el contenido de una sustancia hidrofílica en el agente formador de película es aproximadamente 50% (p/p) o menos, preferiblemente aproximadamente 5 a 40% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 5 a 35% (p/p). Este % (p/p) indica el % en peso sobre la base de una composición de un agente formador de película que se obtiene eliminando un solvente (e.g., agua,

alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y similares) a partir de una solución de agente formador de película.

[0165]

La preparación de liberación sostenida se produce preparando un núcleo que contiene fármacos según lo ejemplificado más abajo, después, recubriendo el núcleo resultante con una solución de agente formador de película preparada disolviendo en caliente una sustancia insoluble en agua, polímero hinchable y similares o disolviendo o dispersando el mismo en un solvente.

[0166]

I. Preparación del núcleo que contiene fármaco

La forma del núcleo que contiene un fármaco a ser recubierto con un agente formador de película (de aquí en adelante, a veces simplemente referido como núcleo) no es particularmente limitada, ay preferiblemente, el núcleo se forma en partículas tales como un gránulo o partícula fina.

Cuando el núcleo está compuesto de gránulos o finas partículas, el tamaño promedio de partículas del mismo es preferiblemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 2000 μm , más preferiblemente, de aproximadamente 500 a aproximadamente 1400 μm .

La preparación del núcleo puede realizarse mediante un método habitual de producción. Por ejemplo, un excipiente apropiado, agente ligante, agente de disgregación, lubricante, estabilizante y similares se mezclan con un fármaco, y la mezcla se somete a un método granulante por extrusión húmeda, método de granulación en lecho fluidizado o similares, para preparar a núcleo.

El contenido de fármacos en un núcleo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 80%

(p/p), más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% (p/p).

[0167]

Como excipiente contenido en el núcleo, por ejemplo, se utilizan sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa y similares, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio, almidón de maíz y similares. Entre ellos, son preferibles la celulosa cristalina, almidón de maíz.

[0168]

Como agente ligante, por ejemplo, se utilizan alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, Pluronic F68, goma arábiga, gelatina, almidón y similares. Como agente de disgregación, por ejemplo, se utilizan carboximetilcelulosa cálcica (ECG505), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona reticulada (Crospovidona), hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (L-HPC) y similares. Entre ellos, son preferibles hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior. Como lubricante e inhibidor de coagulación, por ejemplo, se utilizan talco, estearato de magnesio y sales inorgánicas del mismo, y como agente lubricante, se utilizan polietileno glicol y similares. Como estabilizante, se utilizan ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares.

[0169]

Como preparación de liberación inmediata, se utilizan agentes orales y agentes parenterales tales como una inyección y similares, y son preferibles los agentes orales.

[0170]

La preparación de liberación inmediata, usualmente, puede contener, además de un fármaco de componente activo, también vehículos, aditivos y excipientes convencionalmente

utilizados en el campo farmacéutico (de aquí en adelante, a veces abreviado como excipiente). El excipiente utilizado no es particularmente limitado siempre que sea un excipiente utilizado comúnmente como un excipiente de preparación. Por ejemplo, como excipiente para una preparación sólida oral, se detallan lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricado por Asahi Kasei Corporation, y similares), azúcar en polvo, azúcar granulada, manitol, ácido silícico anhidro liviano, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L-cisteína y similares, y preferiblemente, se detallan almidón de maíz y manitol y similares. Estos excipientes se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más. El contenido del excipiente es, por ejemplo, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 99,4 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 98,5 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 97 % p/p, sobre la base de la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

[0171]

El contenido de un fármaco en la preparación de liberación inmediata puede seleccionarse adecuadamente en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 % p/p sobre la base de la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

[0172]

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, ésta usualmente contiene, además de los componentes antes mencionados, también un agente de disgregación. Como este agente de disgregación, por ejemplo, se utilizan carboximetilcelulosa cálcica (ECG-505, fabricada por Gotoku Yakuhin), croscarmelosa sódica (e.g., Actisol, fabricada por Asahi Kasei Corporation), crospovidona (e.g.,

Kollidon CL, fabricada por BASF), hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilalmidón (fabricado por Matsutani Kagaku K.K.), carboximetilalmidón sódico (Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo), almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, fabricado por Asahi Kasei Corporation), y similares, y por ejemplo, se pueden utilizar aquellos que desintegran un gránulo absorbiendo agua en contacto con agua, causando hinchazón, o produciendo un canal entre un ingrediente efectivo que constituye el núcleo y un excipiente. Estos agentes disgregantes se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más. La cantidad de agente de disgregación utilizado se selecciona adecuadamente dependiendo de la clase y cantidad de mezcla de un fármaco utilizado, diseño de la propiedad de liberación, y similares, y por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % p/p, sobre la base de la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

[0173]

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, ésta además puede contener, además de la composición antes mencionada, si se desea, aditivos convencionales en preparaciones sólidas. Como dichos aditivo, se utilizan, por ejemplo, un ligante (e.g., sacarosa, gelatina, polvo de goma arábica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pullulan, dextrina y similares), un lubricante (e.g., polietileno glicol, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro liviano (e.g., Aerosil (fabricado por Nippon Aerosil))), un tensioactivo (e.g., tensioactivos aniónicos tales como alquilsulfato de sodio y similares, tensioactivos no iónicos tales como éster de ácido graso de polioxietileno y éster de ácido graso de sorbitan

128

polioxi-etileno, derivados de aceite de castor de polioxi-etileno y similares), un colorante (e.g., materia colorante de brea, caramelo, óxido de hierro rojo, óxido de titanio, riboflavinas), si es necesario, un agente formador de apetito (e.g., agente edulcorante, agente saborizante y similares), un absorbente, conservante, agente humectante, agente antiestático, y similares. Además, como estabilizante, también se puede añadir un ácido orgánico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y similares.

[0174]

Como el ligante antes mencionado, se utilizan preferiblemente hidroxipropilcelulosa, polietileno glicol y polivinilpirrolidona y similares.

[0175]

La preparación de liberación inmediata puede prepararse, sobre la base de una tecnología habitual para producir preparaciones, mezclando los componentes antes mencionados, y si es necesario, además amasando la mezcla, y moldeándola. La mezcla antes mencionada se realiza en general mediante métodos utilizados, por ejemplo, mezclado, amasado y similares. Específicamente, cuando se forma una preparación de liberación inmediata, por ejemplo, en una partícula, ésta puede prepararse, conforme a los mismos medios que en el método antes mencionado para preparar un núcleo de una preparación de liberación sostenida, mezclando los componentes utilizando un granulador vertical, amasador universal (fabricado por Hata Tekkosho), granulador FD-5S en lecho fluidizado (fabricado por Powrex Corporation), y similares, y después, granulando la mezcla mediante un método de granulación por extrusión húmeda, método de granulación en lecho fluidizado y similares.

[0176]

De este modo la preparación de liberación inmediata obtenida y la preparación de liberación sostenida pueden

convertirse ellas mismas en productos o se puede convertir en productos adecuadamente junto con los excipientes de la preparación y similares, en forma separada, mediante un método común, después, se pueden administrar simultáneamente o se pueden administrar en combinación en cualquier intervalo de administración, o ellas mismas se pueden convertir en una preparación para la administración oral (e.g., gránulo, fina partícula, comprimido, cápsula y similares) o se pueden convertir en una preparación para la administración oral adecuadamente junto con los excipientes de la preparación y similares. También puede aceptarse que estas se conviertan en gránulos o finas partículas, y se viertan en la misma cápsula a utilizarse como una preparación para administración oral.

[0177]

[3] Comprimido sublingual, agente de disgregación rápida bucal o intraoral y preparación de los mismos

El comprimido sublingual, agentes disgregantes rápidos intraorales o la preparación bucal pueden ser una preparación sólida tal como comprimido y similares, o pueden ser un parche de membrana mucosa oral (película).

Como agente de disgregación rápida sublingual, bucal o intraoral, es preferible una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente. Este puede contener también agentes auxiliares tales como un lubricante, agente isotonzante, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante y similares. Además, para fácil absorción y eficiencia de uso *in vivo* incrementada, también pueden incluirse derivados de β -ciclodextrina o β -ciclodextrina (e.g., hidroxipropil- β -ciclodextrina y similares) y similares.

[0178]

Como el excipiente antes mencionado, se detallan lactosa, sacarosa, D-mannitol, almidón, celulosa cristalina,

728

ácido silícico anhidro liviano y similares. Como lubricante, se detallan estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares, y particularmente, son preferibles estearato de magnesio y sílice coloidal. Como agente isotonzante, se detallan cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea y similares, y particularmente, es preferible manitol. Como vehículo hidrofílico, se detallan vehículos hidrofílicos hinchables tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulable, ácido silícico anhidro liviano, ácido silícico, difosfato de calcio, carbonato de calcio y similares, y particularmente, es preferible celulosa cristalina (e.g., microcelulosa cristalina y similares). Como polímero dispersable en agua, se detallan gomas (e.g., goma de tragacanto, goma acacia, goma ciamoposis), alginatos (e.g., alginato de sodio), derivados de celulosa (e.g., metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, almidón soluble en agua, poliacidos acrílicos (e.g., Carbomer), ácido polimetacílico, alcohol polivinílico, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, policarbofil, ácido ascórbico, palmitatos y similares, y son preferibles hidroxipropilmetilcelulosa, poliacido acrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietileno glicol y similares. Particularmente, es preferible hidroxipropilmetilcelulosa. Como estabilizante, se detallan cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, glicina, sulfito de sodio y similares, y particularmente, son preferibles ácido cítrico y ácido ascórbico.

[0179]

El agente de disgregación rápida sublingual, bucal o intraoral puede producirse mezclando el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente

mediante un método conocido per se. Además, si se desea, se pueden mezclar los agentes auxiliares antes mencionados tales como un lubricante, agente isotonizante, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante, colorante, agente edulcorante, conservante y similares. El agente de disgregación rápida sublingual, bucal o intraoral se obtiene mezclando los componentes antes mencionados simultáneamente o en un intervalo de tiempo, sometiendo después la mezcla a moldeo de fabricación de comprimidos bajo presión. Para obtener la dureza apropiada, también puede ser aceptable que los materiales se humedezcan utilizando un solvente tal como agua, alcohol y similares si se desea antes y después del proceso de fabricación de comprimidos, y después del moldeo, los materiales se secan, para obtener un producto.

[0180]

En el caso del moldeo en un parche de membrana mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y el antes mencionado polímero dispersable en agua (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), excipiente y similares se disuelven en un solvente tal como agua y similares, y la solución resultante se moldea para dar una película. Además, también se puede añadir aditivos tales como un plastificante, estabilizante, antioxidante, conservante, colorante, tampón, agente edulcorante y similares. Para impartir la apropiada elasticidad a la película, se pueden incluir glicoles tales como polietileno glicol, propileno glicol y similares, o para aumentar la adhesión de la película a un recubrimiento de la membrana mucosa intraoral, también se puede incluir un polímero bioadhesivo (e.g., policarbofil, carbopol). En el moldeo, se vierte una solución sobre la superficie no adhesiva, se esparce para uniformar el espesor (preferiblemente, aproximadamente 10 a 1000 micrones) mediante una herramienta de aplicación tal

como una hoja de doctor y similares, después, la solución se seca para formar una película. Puede ser favorable que la película formada de este modo se seque a temperatura ambiente o bajo calor, y se corte en un área deseada.

[0181]

Como agente de disgregación rápida intraoral preferible, se detallan agentes de dosis de dispersión sólidos rápidos compuestos por un cuerpo reticulado que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y un vehículo soluble en agua o difusible en agua que es inerte al compuesto de la presente invención o fármaco concomitante. Este cuerpo reticulado se obtiene sublimando un solvente de la composición constituida por una solución preparada disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante es un solvente apropiado.

[0182]

Es preferible que la composición de un agente de disgregación rápida intraoral contenga un agente formador de matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante.

[0183]

Los ejemplos de agente formador de matriz incluyen proteínas animales o proteínas vegetales tales como gelatinas, dextrinas, soja, trigo y proteína de semilla de psilio y similares; sustancias de goma tales como goma arábiga, goma de guar, agar, xantano y similares; polisacáridos; ácidos alginicos; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y similares; sustancias derivadas de un complejo de gelatina-goma arábiga, y similares. Además, se incluyen sacáridos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa y similares; sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina y similares; sales inorgánicas tales como fosfato de sodio,

(3)

cloruro de sodio y silicato de aluminio y similares; aminoácidos que poseen 2 a 12 átomos de carbono tales como glicina, L-alanina, L-ácido aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina y similares.

[0184]

Uno o más de los agentes formadores de matriz pueden introducirse en una solución o suspensión antes de la solidificación. Dicho agente formador de matriz puede estar presente además de un tensioactivo, o puede estar presente al mismo tiempo que se está excluyendo un tensioactivo. Los agentes formadores de matriz ayudan a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la solución o suspensión en condición difusa, además de la formación de la matriz.

[0185]

La composición puede contener componentes secundarios tales como un conservante, antioxidante, tensioactivo, agente espesante, colorante, agente controlador de pH, agente saborizante, agente edulcorante, agente enmascarador del sabor de alimentos y similares. Como colorante apropiado, se detallan óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y tintas FD & C tales como FD & C Azul 2, FD & C Rojo 40 y similares fabricadas por Ellis y Everard. Los ejemplos de agente saborizante apropiado incluyen sabor a menta, frambuesa, palo dulce, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza, uva y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de agente controlador de pH apropiado incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los ejemplos de agente edulcorante apropiados incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina y similares. Los ejemplos de agente enmascarador de sabor de alimento apropiados incluyen bicarbonato de sodio, resina de intercambio iónico, compuestos

de inclusión de ciclodextrina, sustancias absorbentes y apomorfina microencapsulada.

[0186]

La preparación contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad usualmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, y son preferibles las preparaciones (tales como el ante mencionado comprimido sublingual, bucal y similares) que pueden disolver el 90% o más del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante (en agua) dentro del intervalo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 minutos, y preparaciones de disgregación rápida intraorales que se desintegran dentro del intervalo de 1 a 60 segundos, preferiblemente de 1 a 30 segundos, más preferiblemente de 1 a 10 segundos, después de colocarse en una cavidad oral.

[0187]

El contenido del excipiente antes mencionado en la preparación total es de aproximadamente 10 a aproximadamente 99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% en peso. El contenido de β -ciclodextrina o derivado de β -ciclodextrina en la preparación total es de 0 a aproximadamente 30% en peso. El contenido del lubricante en la preparación total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso. El contenido del agente isotonizante en la preparación total es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70% en peso. El contenido del vehículo hidrofílico en la preparación total es de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso. El contenido del polímero dispersable en agua en la preparación total es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso. El contenido del estabilizante en la preparación total es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 1 a 5% en peso. La preparación antes mencionada además puede contener aditivos tales como un colorante, agente edulcorante, conservante y similares, si es necesario.

[0188]

La dosificación de un agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la clase de un compuesto de la presente invención, edad, peso corporal, afección, forma del fármaco, método de administración, período de administración y similares, y por ejemplo, para un paciente con cáncer (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente de combinación se administra en forma intravenosa, en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, particularmente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una o varias veces en división por día. Por supuesto, debido a que la dosis según lo descrito más arriba varía dependiendo de varias condiciones, a veces pueden ser suficientes cantidades más pequeñas que la dosificación antes mencionada, además, a veces se deben administrar cantidades por encima de ese rango.

[0189]

La cantidad del fármaco concomitante puede fijarse en cualquier valor a menos que los efectos colaterales sean problemáticos. La dosis diaria en términos del fármaco concomitante difiere dependiendo de la gravedad del síntoma, edad, sexo, peso corporal, diferencia de sensibilidad del sujeto de administración, período de administración, intervalo, y naturaleza, farmacia, clase de preparación farmacéutica, clase de ingrediente efectivo, y similares, y es particularmente limitada, y la cantidad de un fármaco es, en el caso de administración oral por ejemplo, usualmente de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de un mamífero, que usualmente se administra una vez a 4 veces en división por día.

[0190]

En la administración de un agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse después de la administración del fármaco concomitante o el fármaco concomitante puede administrarse después de la administración del compuesto de la presente invención, aunque estos pueden administrarse simultáneamente. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente efectivo a ser administrado, forma del fármaco y método de administración, y por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se ejemplifica un método en el que el compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un método en el que el fármaco concomitante se administra

dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención.

[0191]

En un método de administración preferible, por ejemplo, el fármaco concomitante que se ha moldeado en una preparación de administración oral se administra en forma oral en una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 200 mg/kg, y aproximadamente 15 minutos más tarde, el compuesto de la presente invención que se ha moldeado en una preparación de administración oral se administra en forma oral en una dosis diaria de aproximadamente 0,005 a 100 mg/kg.

[0192]

Además, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se puede utilizar en forma concurrente con una terapia sin fármaco. Para ser preciso, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención puede combinarse con una terapia sin fármaco tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva utilizando angiotensina II etc., (3) terapia génica, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización con láser, (7) radioterapia, y similares.

[0193]

Por ejemplo, al utilizar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes o después de una cirugía y similares, o antes o después de un tratamiento combinado de dos o tres clases de los mismos, se pueden lograr efectos tales como prevención de emergencia de resistencia, prolongación de supervivencia libre de enfermedad, supresión de metástasis o recurrencia de cáncer, prolongación de vida y similares.

[0194]

Además, es posible combinar un tratamiento con el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención con una terapia soporte [(i) administración de antibióticos (e.g., del tipo β -lactam tal como pansporina etc., tipo macrolida tal como claritromicina etc.) para la complicación con varias enfermedades infecciosas, (ii) administración de transfusión de alta calorías, preparación de aminoácidos o preparación de vitaminas generales para la mejora de malnutrición, (iii) administración de morfina para la mitigación del dolor, (iv) administración de un medicamento para mejorar los efectos colaterales tales como náuseas, vomito, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, concentración reducida de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC, fiebre y similares y (v) administración de un medicamento para suprimir la múltiple resistencia al fármaco del cáncer y similares].

[0195]

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administra en forma oral (incluyendo preparaciones de liberación sostenida), en forma intravenosa (incluyendo píldoras grandes, infusiones y claturelinos), en forma subcutánea e intramuscular (incluyendo píldoras grandes, infusiones y preparaciones de liberación sostenida), en forma transdérmica, en forma intratumoral o proximal antes o después de que se realiza el tratamiento descrito más arriba.

[0196]

Como período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, etc., por ejemplo, el mismo se puede administrar una vez aproximadamente 30 minutos a 24 horas antes de la cirugía, etc., o en 1 a 3 ciclos aproximadamente 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. De este modo, la

cirugía, etc. puede realizarse fácilmente debido a que, por ejemplo, un tejido de cáncer se reduciría al administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, y similares.

[0197]

Como periodo para administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía, etc., por ejemplo, el mismo puede administrarse repetidamente por unas pocas semanas a 3 meses, aproximadamente 30 minutos a 24 horas después de la cirugía, y similares. De este modo, este aumenta el efecto de la cirugía, etc. al administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía, y similares.

Ejemplos

[0198]

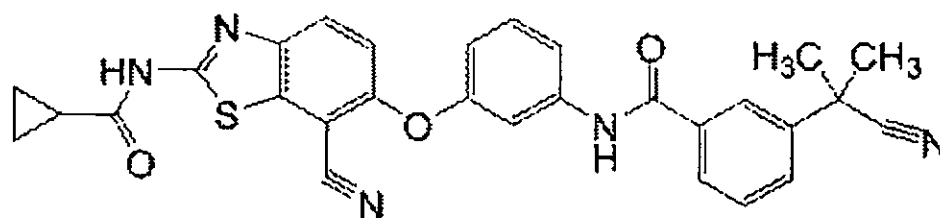
La presente invención se explica e mayor detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos, Ejemplos de Formulación, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Prueba, los cuales no deben interpretarse como restrictivos.

[0199]

Ejemplo 1

Producción de N-[3-((7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0200]



[0201]

(i) Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida

Se disolvió ácido 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (20,0 g, 105 mmol) en tetrahidrofurano (105 mL), y se añadieron cloruro de oxalilo (10,8 mL, 126 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μ L). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar cloruro de 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoilo. A una solución de 3-aminofenol (11,4 g, 105 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió una suspensión de carbonato hidrógeno de sodio (26,5 g, 315 mmol) en agua (315 mL), y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente. Una solución de cloruro de 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoilo en tetrahidrofurano (105 mL) producida más arriba se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (300 mL) a la mezcla de la reacción, y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (300 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un solvente mezclado (1:1) de éter diisopropílico y n-hexano para dar el compuesto del título (27,0 g, 92%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,75 (6H, s), 6,36 - 6,65 (1H, m), 7,04 - 7,20 (2H, m), 7,27 - 7,38 (1H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,66 - 7,80 (1H, m), 7,91 (1H, dt, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,01 (1H, t, J = 1,8 Hz), 9,44 (1H, s), 10,18 (1H, s).

[0202]

(ii) Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]benzamida

A una solución de 3-ciano-4-fluoronitrobenceno (1,76 g, 10,5 mmol) y 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(3-

hidroxifenil)benzamida (2,97 g, 10,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (2,17 g, 15,7 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró, se añadió agua (100 mL) al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 mL×2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el material insoluble se filtró. La capa orgánica obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,21 g, 94%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,75 (6H, s), 7,01 - 7,19 (2H, m), 7,55 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 - 7,80 (2H, m), 7,81 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,89 - 7,99 (1H, m), 8,03 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,56 (1H, s).

[0203]

(iii) Producción de N-[3-(4-amino-2-cianofenoxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

Una suspensión de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]benzamida (4,18 g, 9,80 mmol), cloruro de calcio (3,43 g, 29,4 mmol) y hierro reducido (2,73 g, 49,0 mmol) en etanol (70 mL)/agua (7 mL) se agitó con calentamiento a 80°C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el material insoluble se filtró a través de un filtro de celite y se lavó con etanol. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (200 mL×2) y salmuera saturada (200 mL×2), y se secó sobre sulfato

de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,18 g, 82%) como un aceite amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 5,48 - 5,66 (2H, s ancho), 6,65 - 6,80 (1H, m), 6,86 - 7,05 (3H, m), 7,34 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,48 - 7,55 (1H, m), 7,58 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,69 - 7,81 (1H, m), 7,84 - 7,94 (1H, m), 8,00 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,35 (1H, s).

[0204]

(iv) Producción de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

Se suspendió tiocianato de potasio (1,84 g, 18,9 mmol) en ácido acético (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-[3-(4-amino-2-cianofenoxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (1,5 g, 3,78 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (635 mg, 3,97 mmol) en ácido acético (10 mL) gota a gota a la solución obtenida durante 15 minutos. Después de la finalización de la adición gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución de tiocianato de potasio (0,734 g, 7,56 mmol) y bromo (241 mg, 1,51 mmol) en ácido acético (5 mL), la mezcla además se agitó durante 1 hora. El material insoluble se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (200 mL)/tetrahidrofurano (20 mL), se lavó sucesivamente con solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (100 mL), solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (200 mL) y

741

salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,38 g, 81%) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 6,81 - 6,91 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,49 - 7,67 (4H, m), 7,69 - 7,80 (1H, m), 7,84 - 7,95 (3H, m), 8,00 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,39 (1H, s).

[0205]

(v) Producción de N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una solución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (150 mg, 0.33 mmol) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (59 μL , 0,66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (119 mg, 69%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,09 (4H, m), 1,74 (6H, s), 1,96 - 2,10 (1H, m), 6,93 (1H, dd, $J = 7,7, 2,1$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,54 - 7,68 (3H,

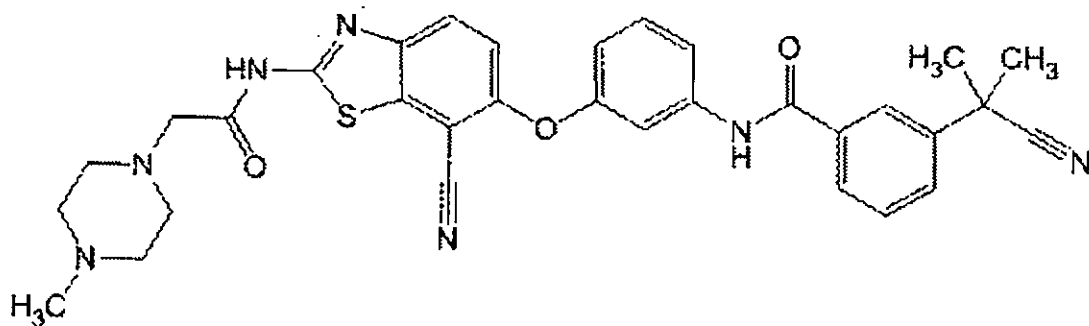
m), 7,70 - 7,81 (1H, m), 7,91 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,00 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,43 (1H, s), 13,01 (1H, s ancho).

[0206]

Ejemplo 2

Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-{3-[(7-ciano-2-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}benzamida

[0207]



[0208]

A una solución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (150 mg, 0,33 mmol) producida en el Ejemplo 1 (iv) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (58 μ L, 0,73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (10 mL) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL). El extracto se lavó con salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL). Se añadieron trietilamina (136 μ L, 0,99 mmol) y 1-metilpiperazina (110 μ L, 0,99 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con agua (10

mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 → 15/85). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (126 mg, 64%) como un polvo blanco.

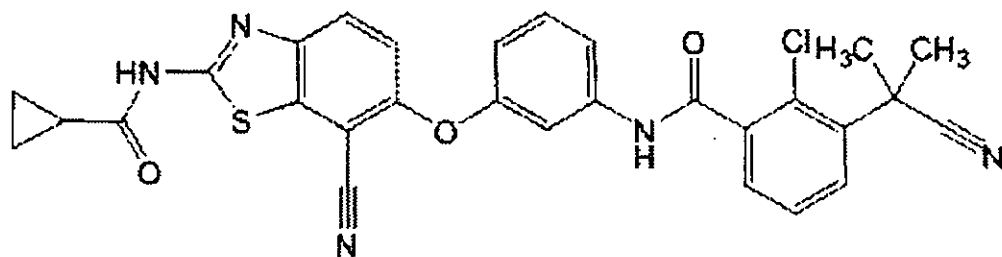
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,37 (4H, s ancho), 2,56 (6H, s ancho), 6,89 - 7,00 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,54 - 7,68 (3H, m), 7,73 - 7,79 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,00 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,43 (1H, s).

[0209]

Ejemplo 3

Producción de 2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0210]



[0211]

(i) Producción de 2-(3-aminofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo

A una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (5,00 g, 30,1 mmol) y 3-aminofenol (3,28 g, 30,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió carbonato de potasio (6,23 g, 45,2 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el

material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo (150 mL). Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=20/80→70/30) y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (5,09 g, 66%) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,48 (2H, s), 6,31 - 6,37 (1H, m), 6,38 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,51 - 6,58 (1H, m), 7,03 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,11 - 7,20 (1H, m), 8,45 (1H, dd, $J = 9,4, 2,8$ Hz), 8,82 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

[0212]

(ii) Producción de N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de 2-(3-aminofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo (2,50 g, 9,79 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,62 mL, 11,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL), solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (100 mL×2) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,17 g, 92%) como un aceite amarillo.

145

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,09 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,54 - 7,63 (1H, m), 7,63 - 7,72 (2H, m), 8,42 - 8,49 (1H, m), 8,89 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 11,46 (1H, s ancho).

[0213]

(iii) Producción de N-[3-(4-amino-2-cianofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (2,81 g, 8,01 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (20 mL)/metanol (80 mL) se añadió paladio-carbono al 10% (300 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL $\times$ 2) y salmuera saturada (100 mL $\times$ 2), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=50/50 $\rightarrow$ 80/20), y la fracción que contenía el producto objeto se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,48 g, 97%) como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,55 (2H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,96 - 7,03 (1H, m), 7,22 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,32 - 7,42 (1H, m), 7,41 - 7,50 (1H, m), 11,28 (1H, s ancho).

[0214]

(iv) Producción de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida

Se suspendió tiocianato de potasio (2,89 g, 29,8 mmol) en ácido acético (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-[3-(4-

amino-2-cianofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (2,4 g, 7,47 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (1,31 g, 8,21 mmol) en ácido acético (10 mL) lentamente gota a gota a la solución obtenida. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (200 mL)/tetrahidrofurano (40 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (240 mL×2) y salmuera saturada (240 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó por formación de una suspensión con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,68 g, 59%) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,89 - 7,00 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,51 - 7,59 (1H, m), 7,63 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,92 (2H, s), 11,30 (1H, s).

[0215]

(v) Producción de N-(7-ciano-6-{3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,5 g, 3,96 mmol) en piridina (4 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (467 μL , 5,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó

1287

sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (200 mL) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 60/40), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,26 g, 63%) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,80 - 1,13 (4H, m), 1,92 - 2,11 (1H, m), 6,93 - 7,15 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,35 - 7,73 (3H, m), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,0 - 12,1 (1H, s ancho), 12,2 - 13,4 (1H, s ancho).

[0216]

(vi) Producción de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

Se disolvió N-(7-ciano-6-{3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (1,06 g, 2,37 mmol) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (25 mL)/metanol (25 mL)/agua (25 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,05 g, 25,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó repetidamente con agua para dar el compuesto del título (0,79 g, 95%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,90 - 1,14 (4H, m), 1,96 - 2,11 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,18 - 6,30 (2H, m), 6,37 - 6,49 (1H, m), 6,98 - 7,07 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,1 Hz), 12,96 (1H, s ancho).

[0217]

(vii) Producción de 2-cloro-N-[3-((7-ciano-2-

[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (76 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (36 μ L, 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 $\rightarrow$ 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (129 mg, 81%) como un polvo blanco.

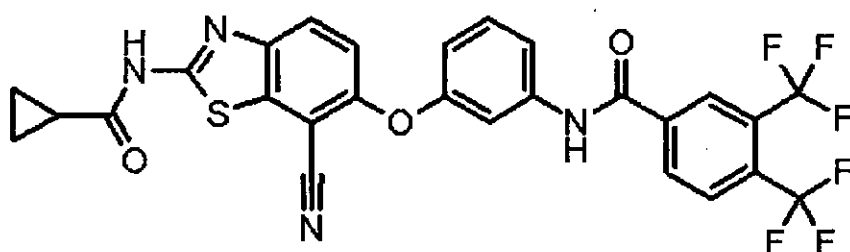
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 1,84 (6H, s), 1,94 - 2,08 (1H, m), 6,82 - 6,96 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,48 - 7,62 (4H, m), 7,66 (1H, dd, J = 7,7, 1,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,72 (1H, s), 13,00 (1H, s ancho).

[0218]

Ejemplo 4

Producción de N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3,4-bis(trifluorometil)benzamida

[0219]



[0220]

Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,285 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi), ácido 3,4-bis(trifluorometil)benzoico (88 mg, 0,340 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (129 mg, 0,340 mmol) y piridina (3 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (119 mg, 71%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,87 - 1,12 (4H, m), 1,97 - 2,12 (1H, m), 6,82 - 7,11 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,62 - 7,70 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, s), 10,76 (1H, s), 13,00 (1H, s).

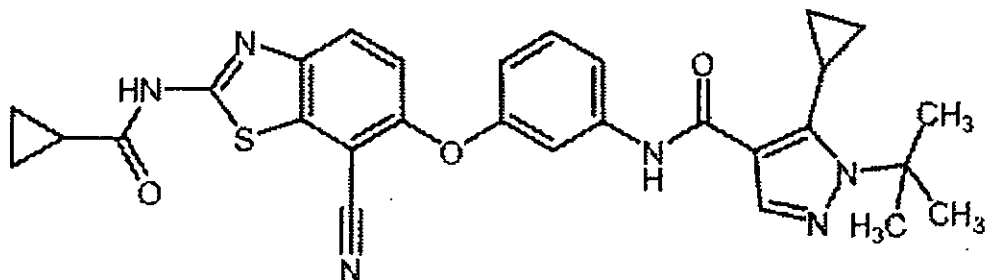
[0221]

Ejemplo 5

150

Producción de 1-terc-butil-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxamida

[0222]



[0223]

A una solución de ácido 1-terc-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (71 mg, 0,342 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (36 µL, 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=50/50 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (111 mg, 72%) como un polvo blanco.

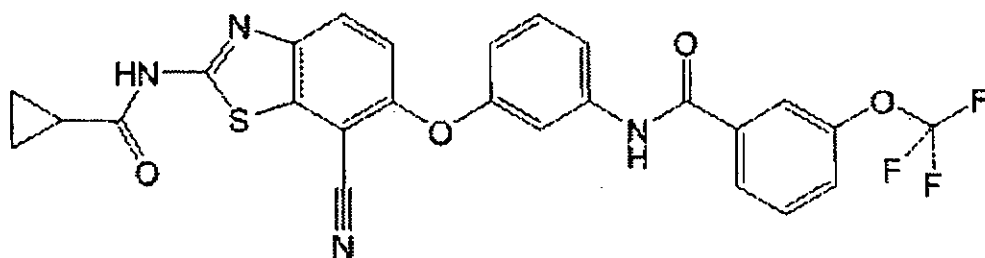
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,60 - 0,78 (2H, m), 0,94 - 1,09 (6H, m), 1,68 (9H, s), 1,93 - 2,14 (2H, m), 6,76 - 6,90 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,49 - 7,57 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,03 (1H, s), 12,99 (1H, s).

[0224]

Ejemplo 6

Producción de N-[3-((7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0225]



[0226]

A una solución de ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico (70 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (36 μL , 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 $\rightarrow$ 80/20), y la solución

obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (90 mg, 59%) como un polvo blanco.

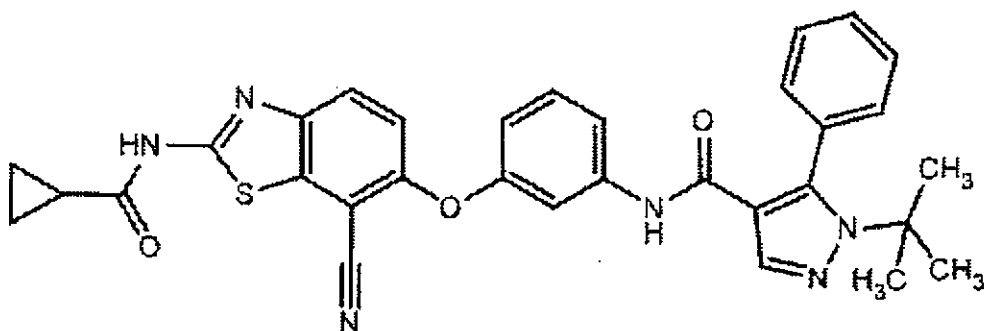
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,05 (4H, m), 1,96 - 2,12 (1H, m), 6,82 - 7,01 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,56 - 7,74 (4H, m), 7,88 (1H, s), 7,98 (1H, dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,48 (1H, s), 13,00 (1H, s).

[0227]

Ejemplo 7

Producción de 1-terc-butil-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

[0228]



[0229]

A una solución de ácido 1-terc-butil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (67 mg, 0,274 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (29 μL , 0,338 mmol) y N,N -dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N -dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N -[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (80 mg, 0,228 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL),

se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (15 mL) y salmuera saturada (15 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (73 mg, 55%) como un polvo blanco.

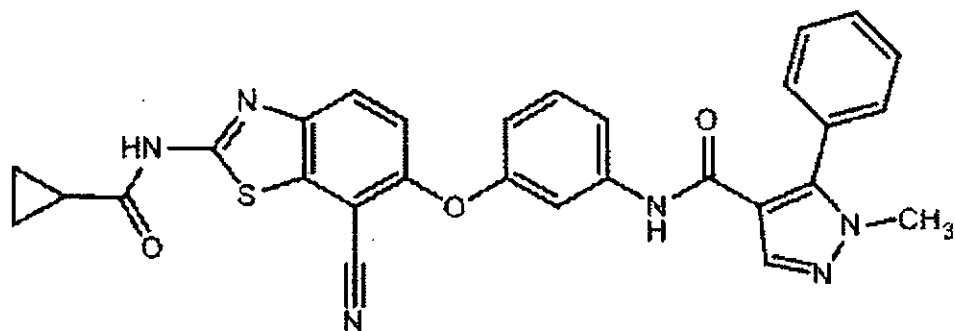
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 - 1,03 (4H, m), 1,36 (9H, s), 1,94 - 2,07 (1H, m), 6,74 - 6,83 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,34 - 7,48 (7H, m), 8,00 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,04 (1H, s), 9,61 (1H, s), 12,99 (1H, s ancho).

[0230]

Ejemplo 8

Producción de N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

[0231]



[0232]

A una solución de ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (55 mg, 0,271 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (58 μL , 0,676 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró

bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (80 mg, 0,228 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (15 mL) y salmuera saturada (15 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (82 mg, 67%) como un polvo blanco.

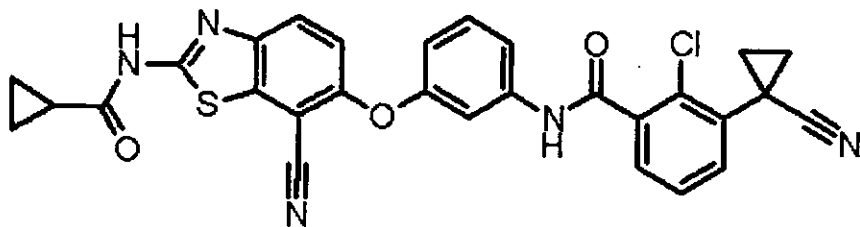
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,92 - 1,05 (4H, m), 1,88 - 2,12 (1H, m), 3,68 (3H, s), 6,73 - 6,88 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,41 - 7,57 (7H, m), 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,12 (1H, s), 9,87 (1H, s), 12,99 (1H, s).

[0233]

Ejemplo 9

Producción de 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-N-[3-((7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]benzamida

[0234]



[0235]

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)benzoico (75 mg, 0,339 mmol) en

tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (36 μ L, 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=70/30 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (113 mg, 72%) como un polvo blanco.

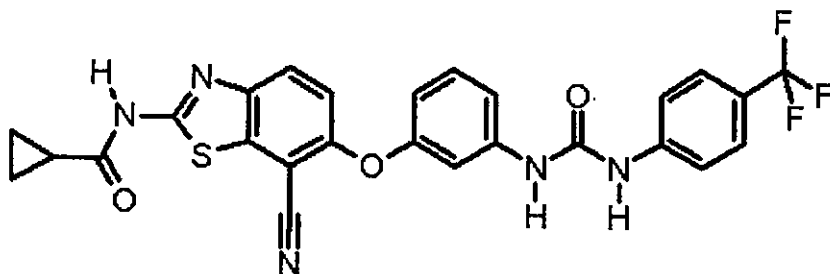
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,93 - 1,08 (4H, m), 1,38 - 1,49 (2H, m), 1,76 - 1,85 (2H, m), 1,95 - 2,10 (1H, m), 6,86 - 6,98 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,37 - 7,52 (2H, m), 7,52 - 7,58 (2H, m), 7,58 - 7,63 (1H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 10,72 (1H, s), 13,01 (1H, s ancho).

[0236]

Ejemplo 10

Producción de N-{7-ciano-6-[3-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

[0237]



[0238]

Se disolvió N-[6-(3-Aminofenoxy)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (120 mg, 0,342 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (63 mg, 0,445 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100→5/95). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (173 mg, 94%) como un polvo blanco.

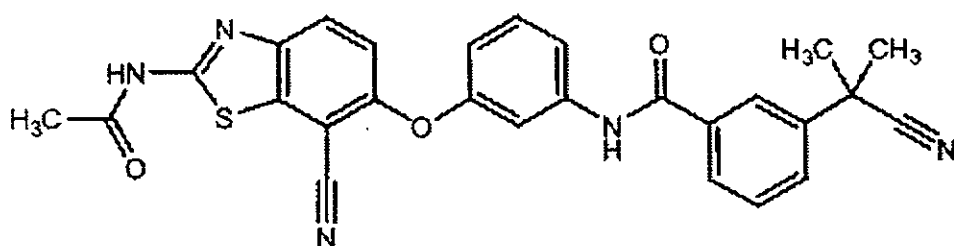
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,93 - 1,08 (4H, m), 1,99 - 2,07 (1H, m), 6,74 - 6,85 (1H, m), 7,17 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,32 - 7,45 (2H, m), 7,62 (4H, s), 8,05 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,01 (1H, s), 9,13 (1H, s), 13,00 (1H, s).

[0239]

Ejemplo 11

Producción de N-(3-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil)-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0240]



[0241]

A una solución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (200 mg, 0,44 mmol) producida en el Ejemplo 1 (iv) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de acetilo (41 µL, 0,57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=50/50 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (127 mg, 58%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,88 - 7,00 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,54 - 7,69 (3H, m), 7,71 - 7,79 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,00 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,43 (1H, s), 12,71 (1H, s).

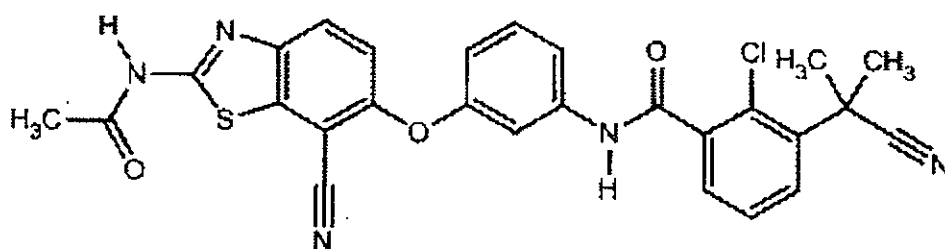
[0242]

Ejemplo 12

Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

158

[0243]



[0244]

(i) Producción de N-(3-{[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de N-{3-[2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (8,0 g, 21,1 mmol) producida en el Ejemplo 3 (iv) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadieron piridina (20 mL, 250 mmol) y cloruro de acetilo (1,8 mL, 25,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (500 mL). La solución obtenida se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (300 mL) y salmuera saturada (300 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (6,43 g, 72%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.97 - 7.09 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7.54 - 7.63 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,38 (1H, s ancho), 12,73 (1H, s ancho).

[0245]

(ii) Producción de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

Se disolvió N-(3-{[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,8 g, 16,2 mmol) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (75 mL)/metanol (25 mL)/agua (25 mL), se añadió monohidrato de

hidróxido de litio (1.99 g, 48.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y tetrahidrofurano (200 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (300 mL) y salmuera saturada (300 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en N,N-dimetilformamida/acetato de etilo (1:1), y el material insoluble se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (2,00 g, 38%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,24 (3H, s), 5,33 (2H, s), 6,20 - 6,30 (2H, m), 6,38 - 6,45 (1H, m), 7,01 - 7,15 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 12,67 (1H, s).

[0246]

(iii) Producción de N-(3-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (165 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (79 μL , 0,93 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (200 mg, 0,62 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (12 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en

160

columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (264 mg, 81%) como un polvo blanco.

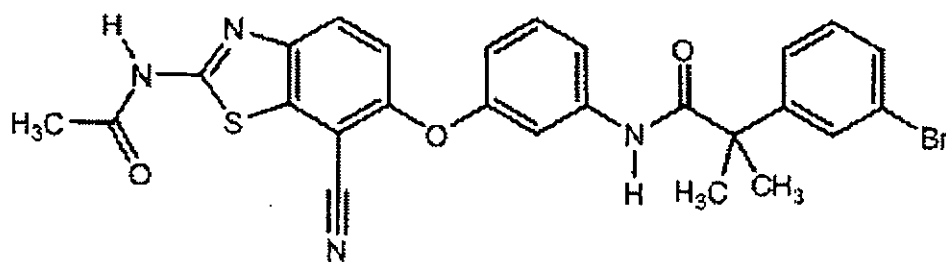
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,86 - 6,96 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,48 - 7,62 (4H, m), 7,63 - 7,71 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,73 (1H, s), 12,71 (1H, s).

[0247]

Ejemplo 13

Producción de N-(3-{[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-2-(3-bromofenil)-2-metilpropanamida

[0248]



[0249]

A una solución de ácido 2-(3-bromofenil)-2-metilpropionico (89 mg, 0,361 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (40 μL , 0,466 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió N-[6-(3-Aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0.308 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (12 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (6 mL) y salmuera saturada (6 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el

filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (136 mg, 81%) como un polvo blanco.

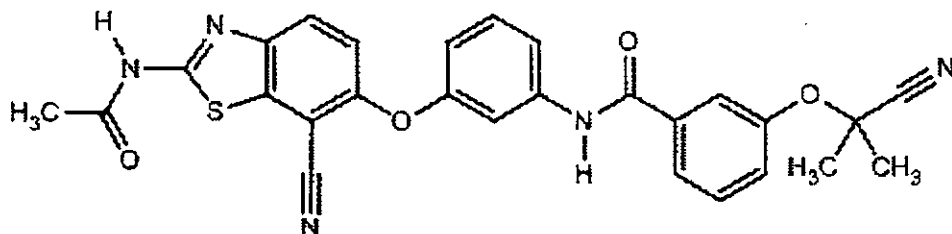
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,53 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,72 - 6,93 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,22 - 7,41 (3H, m), 7,48 (4H, dt, $J = 11,8, 1,8$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 9,29 (1H, s), 12,70 (1H, s).

[0250]

Ejemplo 14

Producción de N-(3-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil)-3-(1-ciano-1-metiletoksi)benzamida

[0251]



[0252]

(i) Producción de 3-(cianometoxi)benzoato de metilo

A una solución de 3-hidroxibenzoato de metilo (5,00 g, 32,9 mmol) en acetona (60 mL) se añadieron bromoacetonitrilo (2,63 mL, 39,4 mmol) y carbonato de potasio (6,81 g, 49,3 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. A la mezcla de la reacción se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL, 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel

162

de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=10/90→20/80), y la fracción que contenía el producto objeto se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,43 g, 86%) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,37 (1H, ddd, $J = 7,8, 2,6, 1,3$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 2,6, 1,3$ Hz), 7,68 (1H, dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz).

[0253]

(ii) Producción de 3-(1-ciano-1-metiletoksi)benzoato de metilo

A una solución de 3-(cianometoxi)benzoato de metilo (6,00 g, 31,4 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió yoduro de metilo (15,6 mL, 251 mmol), y se añadió gota a gota una solución 1,1 M (62,8 mL, 69,0 mmol) de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano a -78°C durante 1,5 hora. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (150 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL), se separaron la capa orgánica y la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=0/100 → 10/90), y la fracción que contenía el producto objeto se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,07 g, 30%) como un aceite amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,71 (6H, s), 3,86 (3H, s), 7,46 (1H, ddd, $J = 7,8, 2,4, 1,2$ Hz), 7,56 (1H, dt, $J = 0,3, 7,8$ Hz), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,79 (1H, ddd, $J = 7,8, 2,4, 1,2$ Hz).

[0254]

(iii) Producción de ácido 3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzoico

A una solución de metil 3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzoato (2,07 g, 9,44 mmol) en metanol (12 mL)/tetrahidrofurano (4 mL) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (9,44 mL, 18,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6N (5 mL), se añadió ácido clorhídrico 1N (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL, 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=10/90 → 50/50), y una fracción que contenía el producto objeto se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo y n-hexano para dar el compuesto del título (1,01 g, 51%) como cristales incoloros.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,72 (6H, s), 7,42 (1H, ddd, J = 7,9, 2,5, 1,2 Hz), 7,54 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,70 - 7,73 (1H, m), 7,78 (1H, dt, J = 7,9, 1,2 Hz), 13,18 (1H, s ancho).

[0255]

(iv) Producción de N-(3-{[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzamida

Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii), ácido 3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzoico (114 mg, 0,555 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (211 mg, 0,554 mmol), y piridina (2 mL)/N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con

164

solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (162 mg, 69%) como un polvo blanco.

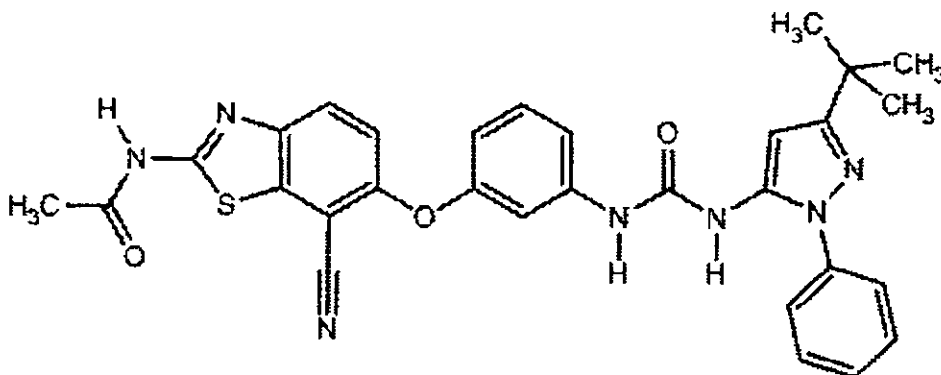
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,87 - 6,98 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,36 - 7,50 (2H, m), 7,56 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,63 - 7,71 (2H, m), 7,73 - 7,81 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,40 (1H, s), 12,71 (1H, s).

[0256]

Ejemplo 15

Producción de N-[6-(3-[(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoil]amino}fenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

[0257]



[0258]

A una solución de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii) en dimetilsulfóxido (2 mL) se añadieron (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (190 mg, 0,485 mmol) y trietilamina (70 μL , 0,508 mmol), y la

mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=70/30→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter dietílico para dar el compuesto del título (155 mg, 59%) como un polvo blanco.

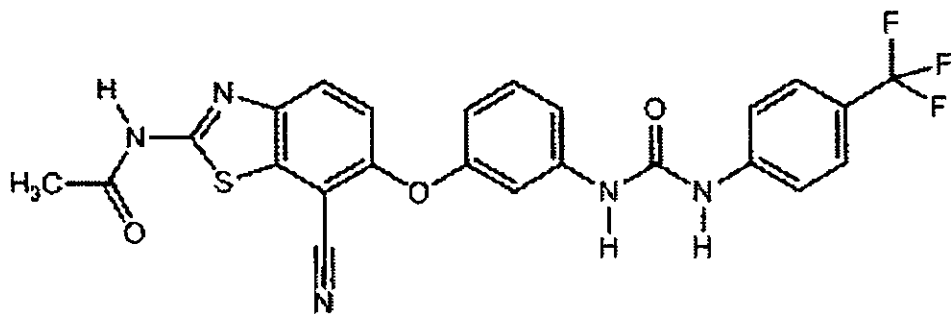
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,26 (9H, s), 2,25 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,08 - 7,18 (2H, m), 7,27 - 7,58 (7H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,42 (1H, s), 9,21 (1H, s), 12,69 (1H, s).

[0259]

Ejemplo 16

Producción de N-{7-ciano-6-[3-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

[0260]



[0261]

Se disolvió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (86 µL, 0,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la

165

reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de 2-butanona/n-hexano para dar el compuesto del título (165 mg, 70%) como un polvo blanco.

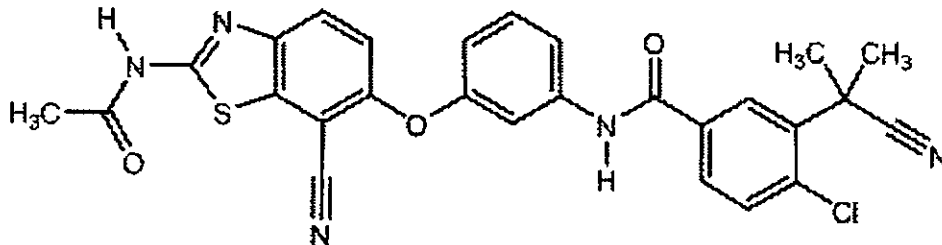
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,75 - 6,81 (1H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,33 - 7,42 (2H, m), 7,56 - 7,69 (4H, m), 8,04 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 9,01 (1H, s), 9,13 (1H, s), 12,70 (1H, s).

[0262]

Ejemplo 17

Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-4-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0263]



[0264]

A una solución de ácido 4-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (83 mg, 0,370 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (40 μL , 0,462 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0,308 mmol)

producida en el Ejemplo 12(ii) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (108 mg, 66%) como un polvo blanco.

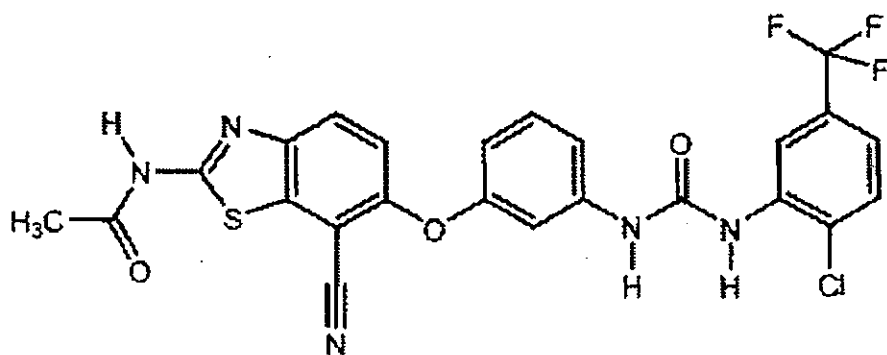
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,86 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,89 - 7,00 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,55 - 7,66 (2H, m), 7,73 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,90 - 8,02 (2H, m), 8,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,50 (1H, s), 12,71 (1H, s).

[0265]

Ejemplo 18

Producción de N-{6-[3-({[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

[0266]



[0267]

Se disolvió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-cloro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (90 μL , 0,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La

mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (186 mg, 74%) como un polvo blanco.

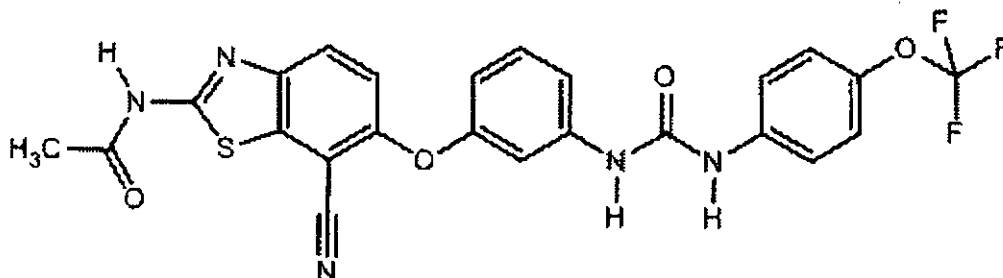
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,74 - 6,87 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,34 - 7,46 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,62 (1H, s), 9,74 (1H, s), 12,70 (1H, s).

[0268]

Ejemplo 19

Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

[0269]



[0270]

Se disolvió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (91 μL , 0,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la

reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=80/20 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título (147 mg, 60%) como un polvo blanco.

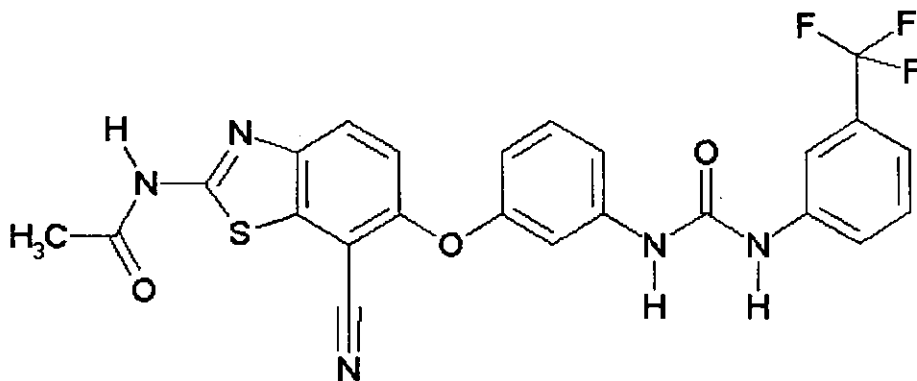
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,70 - 6,83 (1H, m), 7,10 - 7,24 (2H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,31 - 7,42 (2H, m), 7,46 - 7,58 (2H, m), 8,04 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,92 (1H, s), 8,93 (1H, s), 12,70 (1H, s).

[0271]

Ejemplo 20

Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

[0272]



[0273]

Se disolvió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (120 mg, 0,369 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (66 μL , 0,48 mmol), y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100→5/95), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (106 mg, 56%) como un polvo blanco.

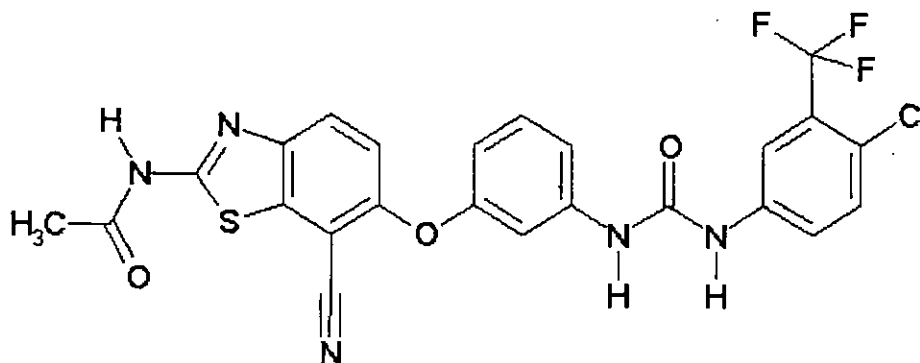
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,74 - 6,80 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,28 - 7,44 (3H, m), 7,45 - 7,64 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 9,00 (1H, s), 9,07 (1H, s), 12,69 (1H, s).

[0274]

Ejemplo 21

Producción de N-{6-[3-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

[0275]



[0276]

Se disolvió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (120 mg, 0,369 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-cloro-4-

isocianato-2-(trifluorometil)benceno (106 mg, 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 → 5/95), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetona/n-hexano para dar el compuesto del título (114 mg, 57%) como un polvo blanco.

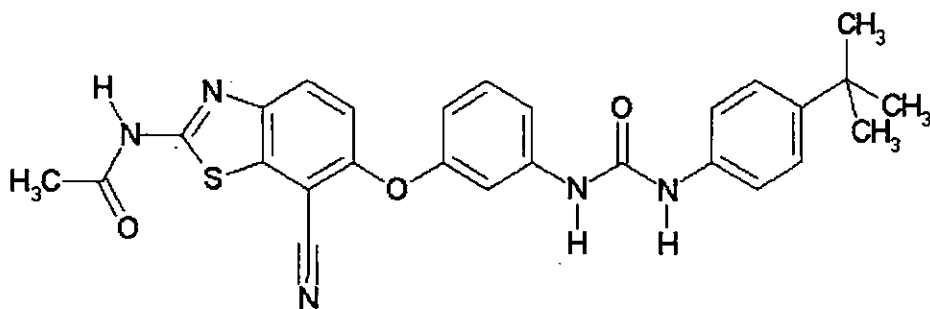
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,73 - 6,84 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,32 - 7,42 (2H, m), 7,54 - 7,70 (2H, m), 7,96 - 8,10 (2H, m), 9,05 (1H, s), 9,19 (1H, s), 12,70 (1H, s).

[0277]

Ejemplo 22

Producción de N-[6-(3-[[4-terc-butilfenil]carbamoil]amino)fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

[0278]



[0279]

Se disolvió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (120 mg, 0,369 mmol) producida en el Ejemplo

12(ii) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL), se añadió 1-isocianato-4-(terc-butil)benceno (85 μ L, 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/*n*-hexano=60/40 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetona/*n*-hexano para dar el compuesto del título (73 mg, 40%) como un polvo blanco.

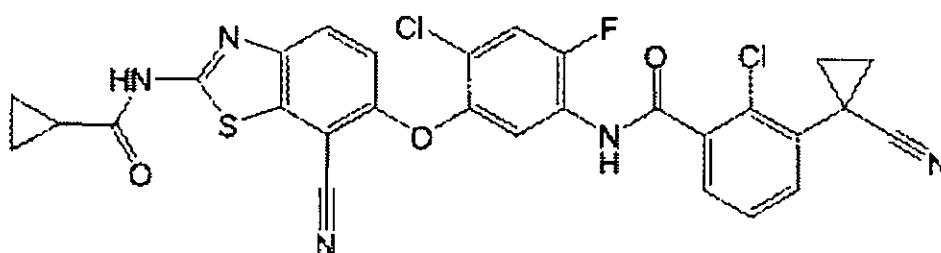
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (9H, s), 2,25 (3H, s), 6,72 - 6,75 (1H, m), 7,10 - 7,22 (2H, m), 7,24 - 7,44 (6H, m), 8,03 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,59 (1H, s), 8,81 (1H, s), 12,69 (1H, s).

[0280]

Ejemplo 23

Producción de 2-cloro-*N*-[4-cloro-5-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-cianociclopropil)benzamida

[0281]



[0282]

(i) Producción de 2-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo

A una solución de 3-ciano-4-fluoronitrobenceno (7,0 g, 42,1 mmol) y 5-amino-2-cloro-4-fluorofenol (6,8 g, 42,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 mL) se añadió carbonato de potasio (8,71 g, 63,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (200 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (270 mL)/tetrahidrofurano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (200 mL×2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (13,1 g, cuantitativo) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,75 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 9,3, 2,8 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[0283]

(ii) Producción de N-[4-cloro-5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de 2-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo (10 g, 32,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (5,87 mL, 42,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (200 mL×3) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se

(74)

concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12,6 g, 96%) como un aceite amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,03 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 9,3, 2,8 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,8 Hz), 11,61 (1H, s).

[0284]

(iii) Producción de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-4-cloro-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de N-[4-cloro-5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (16,0 g, 39,6 mmol) en ácido acético (850 mL)/tetrahidrofurano (500 mL) se añadió hierro reducido (11,1 g, 198 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró a través de un filtro de celite, y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (900 mL)/tetrahidrofurano (100 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (500 mL) y salmuera saturada (500 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=10/90→50/50), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12,2 g, 82%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,56 (2H, s), 6,86 - 6,96 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,8 Hz), 11,33 (1H, s).

[0285]

(iv) Producción de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-cloro-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-4-cloro-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 2,68 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió tiocianato de potasio (1,3 g, 13,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (513 mg, 3,21 mmol) en ácido acético (10 mL) lentamente gota a gota a la solución obtenida. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (150 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (150 mL×2) y salmuera saturada (150 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70→80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (0,71 g, 60%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 6,88 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,44 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,92 (2H, s), 11,41 (1H, s).

[0286]

(v) Producción de N-(6-{2-cloro-4-fluoro-5-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-cloro-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (0,7 g, 1,63 mmol) en piridina (3 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (191 µL, 2.11 mmol), y

176

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=20/80 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (348 mg, 43%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,09 (4H, m), 1,95 - 2,12 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 11,47 (1H, s ancho), 13,02 (1H, s).

[0287]

(vi) Producción de N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución de borohidruro de sodio (266 mg, 7,02 mmol) en etanol (10 mL) se añadió gota a gota metanol (1 mL), y se añadió N-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (350 mg, 0,70 mmol) a la suspensión. La mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante 1 hora, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (acetato de etilo/n-hexano=50/50), y se raspó la banda que

contenía el producto objeto, y se eluyó con tetrahidrofurano/acetato de etilo al 10%. La solución obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg, 64%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,08 (4H, m), 1,93 - 2,12 (1H, m), 5,59 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 12,98 (1H, s ancho).

[0288]

(vii) Producción de 2-cloro-N-[4-cloro-5-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-cianociclopropil)benzamida

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)benzoico (75 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (36 μL , 0,427 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,248 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=50/50 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico

178

para dar el compuesto del título (85 mg, 57%) como un polvo blanco.

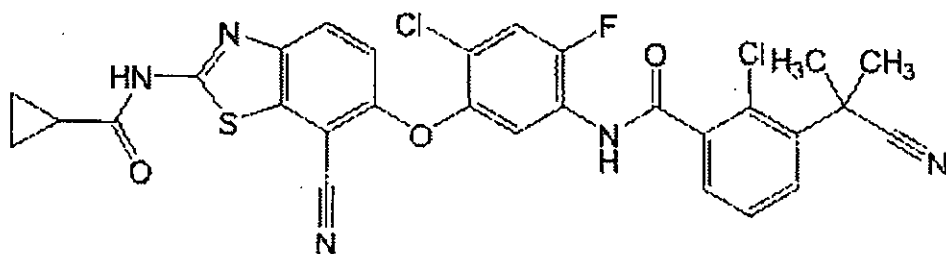
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,03 (4H, m), 1,39 - 1,52 (2H, m), 1,70 - 1,86 (2H, m), 1,93 - 2,10 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,54 - 7,61 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,85 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,91 - 8,05 (2H, m), 10,74 (1H, s), 13,00 (1H, s ancho).

[0289]

Ejemplo 24

Producción de 2-cloro-N-[4-cloro-5-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0290]



[0291]

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (74 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (35 μL , 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato de

sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=20/80 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (120 mg, 88%) como un polvo blanco.

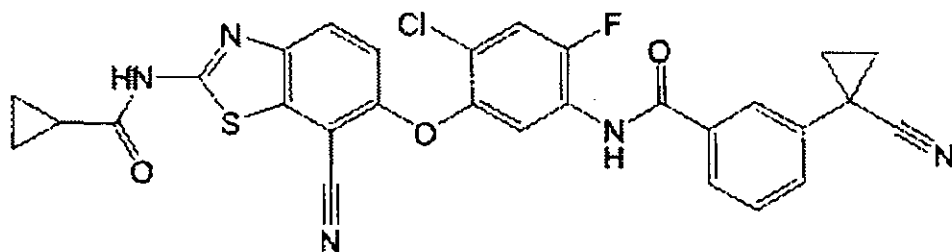
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,92 - 1,09 (4H, m), 1,83 (6H, s), 1,95 - 2,10 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,45 - 7,61 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,7, 1,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,95 - 8,07 (2H, m), 10,77 (1H, s), 13,00 (1H, s).

[0292]

Ejemplo 25

Producción de N-[4-cloro-5-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-cianociclopropil)benzamida

[0293]



[0294]

A una solución de ácido 3-(1-cianociclopropil)benzoico (74 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (35 µL, 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó

760

sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=20/80 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (105 mg, 83%) como un polvo blanco.

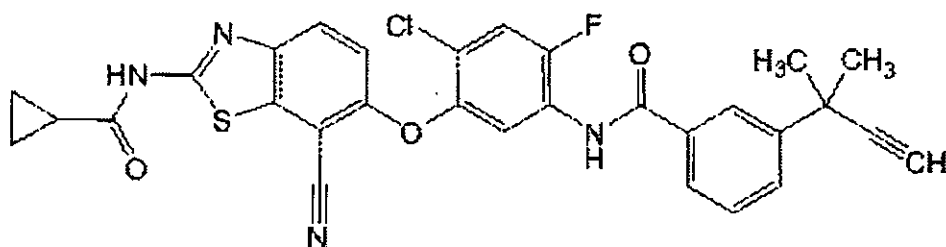
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,90 - 1,07 (4H, m), 1,54 - 1,64 (2H, m), 1,76 - 1,86 (2H, m), 1,93 - 2,09 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 - 7,62 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,80 - 7,91 (3H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,37 (1H, s), 13,00 (1H, s ancho).

[0295]

Ejemplo 26

Producción de N-[4-cloro-5-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)benzamida

[0296]



[0297]

A una solución de ácido 3-(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)benzoico (62 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (35 µL, 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-

fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-

il]ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=20/80 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (72 mg, 56%) como un polvo blanco.

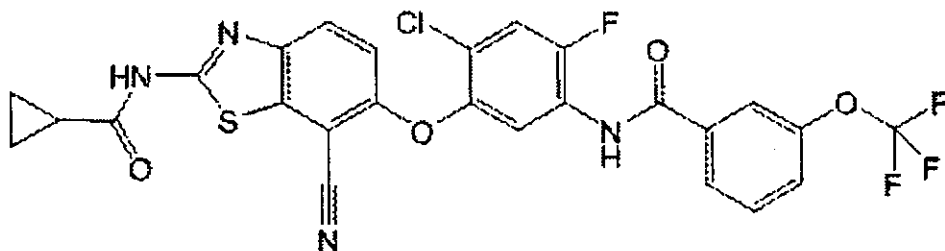
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,91 - 1,08 (4H, m), 1,57 (6H, s), 1,94 - 2,09 (1H, m), 3,31 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,40 - 7,55 (1H, m), 7,63 - 7,73 (1H, m), 7,74 - 7,91 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,08 (1H, t, J = 1,7 Hz), 10,33 (1H, s), 13,00 (1H, s).

[0298]

Ejemplo 27

Producción de N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-2-fluorofenil]-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0299]



[0300]

A una solución de ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico (68 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadieron cloruro

de oxalilo (35 μ L, 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=10/90 $\rightarrow$ 60/40), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (85 mg, 65%) como un polvo blanco.

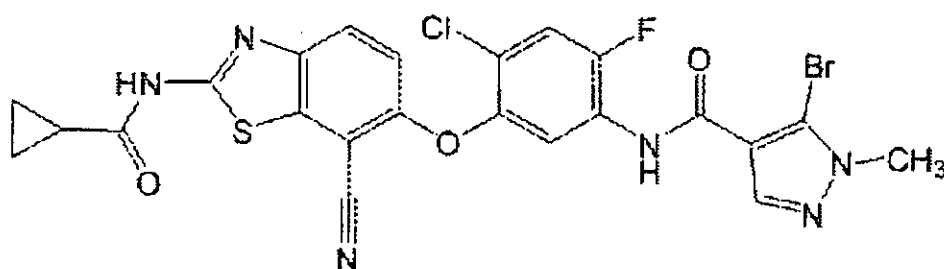
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,05 (4H, m), 1,95 - 2,11 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,56 - 7,75 (3H, m), 7,80 - 7,91 (2H, m), 7,98 (1H, dt, J = 7,4, 1,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,48 (1H, s ancho), 13,00 (1H, s ancho).

[0301]

Ejemplo 28

Producción de 5-bromo-N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-2-fluorofenil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[0302]



[0303]

A una solución de ácido 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (68 mg, 0,331 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (35 μ L, 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-

il]ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=60/40 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (34 mg, 26%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,88 - 1,14 (4H, m), 1,95 - 2,10 (1H, m), 3,86 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,17 (1H, s), 9,92 (1H, s), 12,99 (1H, s).

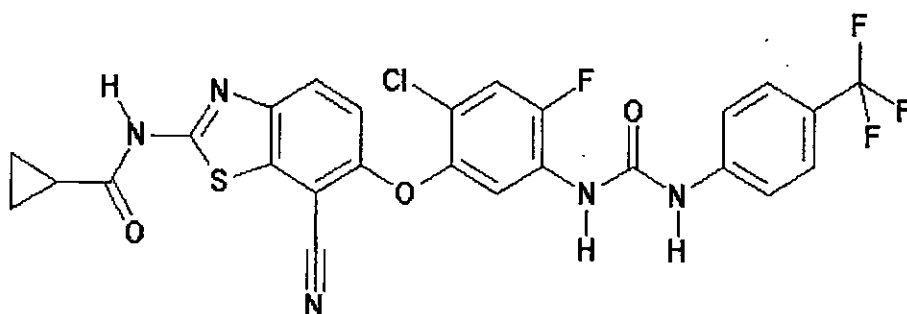
[0304]

Ejemplo 29

Producción de N-{6-[2-cloro-4-fluoro-5-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

184

[0305]



[0306]

Se disolvió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,372 mmol) producida en el Ejemplo 23(vi) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (69 μ L, 0,484 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 $\rightarrow$ 5/95), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetona/n-hexano para dar el compuesto del título (115 mg, 52%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 - 1,12 (4H, m), 1,95 - 2,06 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,55 - 7,68 (4H, m), 7,78 (1H, d, J = 10,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,50 (1H, s), 13,00 (1H, s).

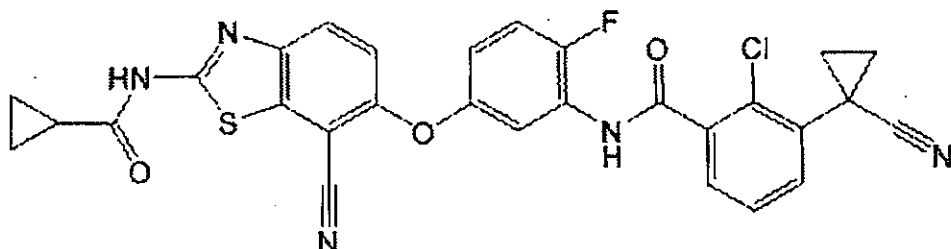
[0307]

Ejemplo 30

Producción de 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-N-[5-({7-ciano-2-

[(ciclopropilcarbonil) amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]benzamida

[0308]



[0309]

(i) Producción de 2-(3-amino-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo

A una solución de 3-ciano-4-fluoronitrobenceno (9,36 g, 56,3 mmol) y 3-amino-4-fluorofenol (7,16 g, 56,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL) se añadió carbonato de potasio (11,7 g, 84,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (300 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (270 mL)/tetrahidrofurano (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (270 mL)/tetrahidrofurano (30 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (300 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (15,6 g, cuantitativo) como un polvo de color beige.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,55 (2H, s), 6,33 - 6,46 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J = 7,6, 3,0$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 11,1, 8,7$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

1786

[0310]

(ii) Producción de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de 2-(3-amino-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo (10 g, 36,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (9,99 mL, 47,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (450 mL)/tetrahidrofurano (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (500 mL×2) y salmuera saturada (500 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12,6 g, 93%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,06 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,35 - 7,45 (1H, m), 7,51 - 7,63 (2H, m), 8,47 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,8 Hz), 11,51 (1H, s).

[0311]

(iii) Producción de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (6,00 g, 16,3 mmol) en metanol (160 mL) se añadió paladio-carbono al 10% (600 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,44 g, 99%) como un aceite gris.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5,53 (2H, s), 6,84 - 7,00 (4H, m), 7,09 (1H, dd, J = 6,2, 3,2 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,5 Hz), 11,20 (1H, s ancho).

[0312]

(iv) Producción de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida

Se suspendió tiocianato de potasio (7,72 g, 79,4 mmol) en ácido acético (30 mL), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (5,4 g, 15,9 mmol) en ácido acético (200 mL) a la solución obtenida, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (5,05 g, 31,5 mmol) en ácido acético (30 mL) lentamente gota a gota a la solución obtenida. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (500 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (250 mL×2) y salmuera saturada (250 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,36 g, 85%) como un polvo amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 - 7,19 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 6,1, 3,1 Hz), 7,42 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,91 (2H, s), 11,34 (1H, s).

[0313]

(v) Producción de N-(7-ciano-6-{4-fluoro-3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

188

A una solución de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 2,52 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadieron piridina (1,0 mL, 12,5 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (395 µL, 4,35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadieron piridina (4,0 mL, 50 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (100 µL, 1,10 mmol), y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (20 mL×2), solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (410 mg, 38%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 1,97 - 2,09 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,36 (1H, s), 12,99 (1H, s).

[0314]

(vi) Producción de N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución de borohidruro de sodio (586 mg, 15,5 mmol) en etanol (7 mL) se añadió gota a gota metanol (3 mL). A esta suspensión se añadió N-(7-ciano-6-{4-fluoro-3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (360 mg, 0,775 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 60°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El

residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=80/20→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (194 mg, 68%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,89 - 1,07 (4H, m), 1,95 - 2,08 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,16 - 6,35 (1H, m), 6,49 (1H, dd, $J = 7,6, 3,0$ Hz), 6,96 - 7,11 (2H, m), 8,00 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 12,94 (1H, s ancho).

[0315]

(vii) Producción de 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-N-[5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-2-fluorofenil]benzamida

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)benzoico (60 mg, 0,272 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (29 μL , 0,340 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (84 mg, 0,227 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble

se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (92 mg, 59%) como un polvo blanco.

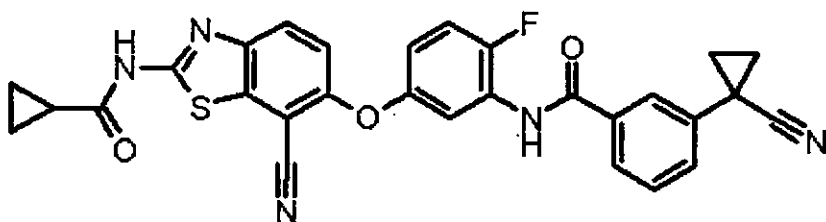
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,10 (4H, m), 1,39 - 1,49 (2H, m), 1,75 - 1,86 (2H, m), 1,96 - 2,09 (1H, m), 6,99 - 7,12 (1H, m), 7,16 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,34 - 7,52 (2H, m), 7,54 - 7,69 (2H, m), 7,81 (1H, dd, $J = 6,2, 3,0$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,62 (1H, s), 12,99 (1H, s).

[0316]

Ejemplo 31

Producción de 3-(1-cianociclopropil)-N-[5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-2-fluorofenil]benzamida

[0317]



[0318]

A una solución de ácido 3-(1-cianociclopropil)benzoico (51 mg, 0,272 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (29 μL , 0,340 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (84 mg, 0,227 mmol) producida en el Ejemplo 30(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de

la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (105 mg, 86%) como un polvo blanco.

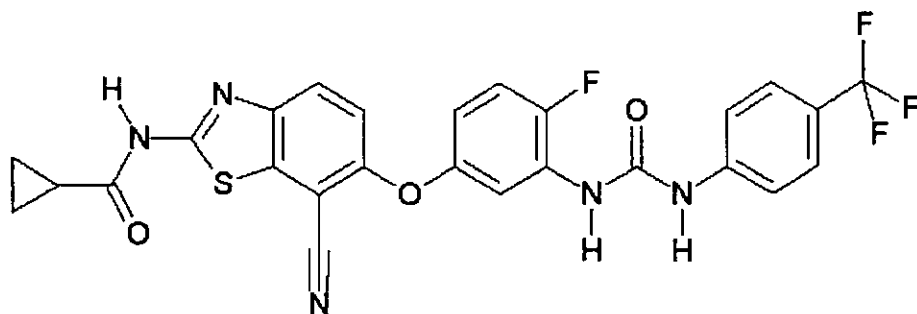
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,94 - 1,06 (4H, m), 1,56 - 1,65 (2H, m), 1,77 - 1,84 (2H, m), 1,97 - 2,10 (1H, m), 7,06 - 7,21 (2H, m), 7,35 - 7,63 (4H, m), 7,80 - 7,92 (2H, m), 8,04 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 10,29 (1H, s), 12,98 (1H, s).

[0319]

Ejemplo 32

Producción de N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

[0320]



[0321]

Se disolvió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,402 mmol) producida en el Ejemplo 30(vi) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (75 μL , 0,522 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12

(92)

horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=60/40→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetona/n-hexano para dar el compuesto del título (115 mg, 51%) como un polvo blanco.

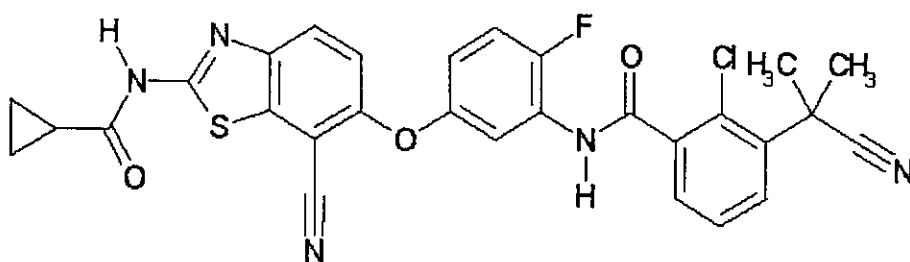
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 - 1,22 (4H, m), 1,86 - 2,07 (1H, m), 6,68 - 6,92 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 11,0, 9,1$ Hz), 7,55 - 7,73 (4H, m), 7,91 - 8,13 (2H, m), 8,87 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 9,51 (1H, s), 12,99 (1H, s).

[0322]

Ejemplo 33

Producción de 2-cloro-N-[5-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0323]



[0324]

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (108 mg, 0,482 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (52 μL , 0,601 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μL), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1,5 mL). Se añadió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,407 mmol) producida en el Ejemplo 30(vi) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=50/50→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (116 mg, 50%) como un polvo blanco.

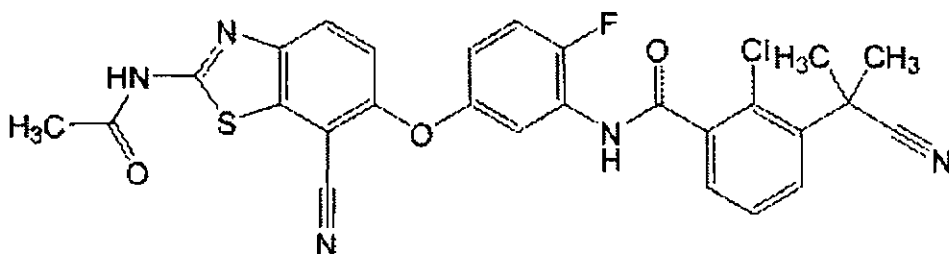
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 - 1,10 (4H, m), 1,84 (6H, s), 1,93 - 2,12 (1H, m), 7,07 (1H, dt, $J = 8,8, 3,5$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 10,1, 9,2$ Hz), 7,46 - 7,72 (3H, m), 7,81 (1H, dd, $J = 6,2, 3,0$ Hz), 8,04 (1H, d), 10,65 (1H, s), 12,99 (1H, s).

[0325]

Ejemplo 34

Producción de N-(5-{[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}-2-fluorofenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0326]



194

[0327]

(i) Producción de N-(5-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,5 g, 3,78 mmol) producida en el Ejemplo 30 (iv) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadieron piridina (20 mL) y cloruro de acetilo (403 µL, 5,67 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (150 mL) y salmuera saturada (150 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (740 mg, 45%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,33 - 7,39 (1H, m), 7,41 - 7,51 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,38 (1H, s), 12,71 (1H, s).

[0328]

(ii) Producción de N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

A una solución de borohidruro de sodio (3,0 g, 79,4 mmol) en etanol (30 mL) se añadió gota a gota metanol (6 mL). A esta suspensión se añadió N-(5-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (700 mg, 1,60 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (100 mL) y salmuera

saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=50/50→100/0). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (260 mg, 48%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,24 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,27 (1H, dt, J = 8,7, 3,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 7,6, 3,0 Hz), 6,98 - 7,16 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,67 (1H, s).

[0329]

(iii) Producción de N-(5-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)-2-fluorofenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (156 mg, 0,697 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (75 µL, 0,875 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (200 mg, 0,584 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=40/60→100/0) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=70/30→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo

presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (164 mg, 51%) como un polvo blanco.

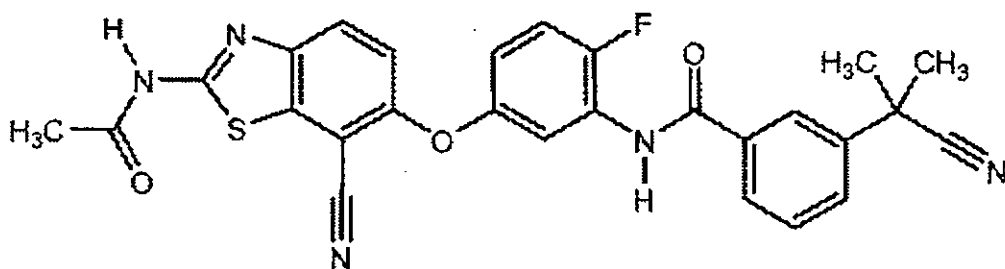
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 2,24 (3H, s), 7,07 (1H, dt, $J = 8,8, 3,4$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,35 - 7,46 (1H, m), 7,47 - 7,61 (2H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 6,3, 3,1$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,65 (1H, s), 12,69 (1H, s).

[0330]

Ejemplo 35

Producción de N-(5-{[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}-2-fluorofenil)-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0331]



[0332]

A una solución de ácido 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (66 mg, 0,350 mmol) en tetrahydrofurano (1 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (37 μL , 0,438 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxy)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0,292 mmol) producida en el Ejemplo 34(ii) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado

se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=60/40→100/0) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=60/40→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (43 mg, 28%) como un polvo blanco.

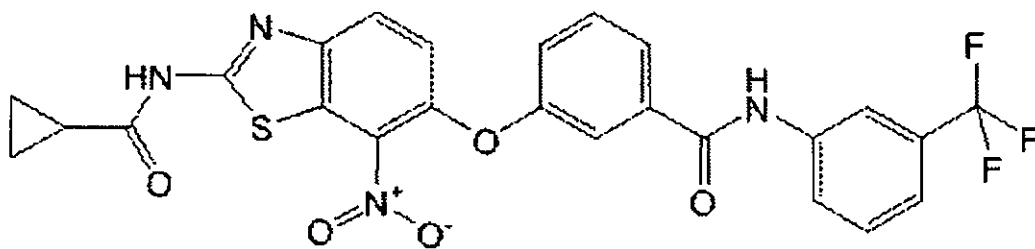
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,25 (3H, s), 7,05 - 7,21 (2H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 10,0, 9,1$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 6,2, 3,0$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,71 - 7,81 (1H, m), 7,88 - 7,96 (1H, m), 8,00 - 8,09 (2H, m), 10,31 (1H, s), 12,69 (1H, s).

[0333]

Ejemplo 36

Producción de 3-({2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

[0334]



[0335]

(i) Producción de 3-(4-amino-2-nitrofenoxi)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

A una solución de 4-fluoro-3-nitroanilina (1,0 g, 6,40 mmol) y 3-hidrox-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (1,80 g, 6,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió carbonato de potasio (1,32 g, 9,60 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo (150 mL). Se combinaron el

filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (1,70 g, 64%) como un polvo naranja-rojo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,76 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,05 - 7,15 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,40 - 7,55 (3H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,63 - 7,77 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s), 10,57 (1H, s).

[0336]

(ii) Producción de 3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

A una solución de tiocianato de potasio (740 mg, 7,64 mmol) en ácido acético (22 mL) se añadió 3-(4-amino-2-nitrofenoxi)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (800 mg, 1,91 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de bromo (320 mg, 2,00 mmol) en ácido acético (12 mL) se añadió lentamente gota a gota a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (100 mL×2) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble

se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (290 mg, 32%) como un polvo naranja-rojo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,17 - 7,27 (2H, m), 7,41 - 7,49 (1H, m), 7,50 - 7,65 (3H, m), 7,67 - 7,81 (2H, m), 7,90 (2H, br, s), 8,02 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,23 (1H, s), 10,58 (1H, s).

[0337]

(iii) Producción de 3-((2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

A una solución de 3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (200 mg, 0,421 mmol) en piridina (4 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (76 μL , 0,842 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=40/60→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (97 mg, 42%) como un polvo amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 2,00 - 2,09 (1H, m), 7,29 - 7,35 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,56 - 7,63 (2H, m), 7,64 - 7,69 (1H,

700

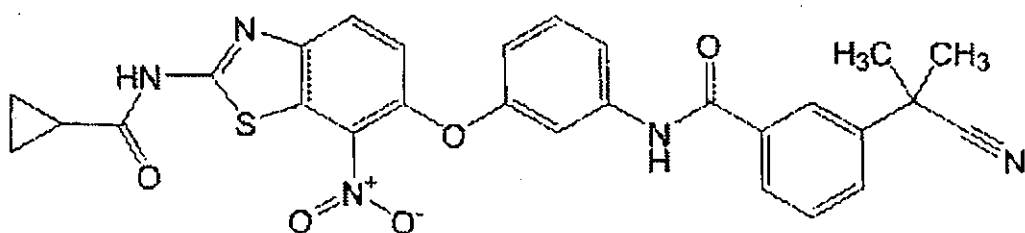
m), 7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,22 (1H, s ancho), 10,58 (1H, s), 12,91 (1H, s ancho).

[0338]

Ejemplo 37

Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-((2-((ciclopropilcarbonil)amino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]benzamida

[0339]



[0340]

(i) Producción de N-[3-(4-amino-2-nitrofenoxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una solución de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida (20 g, 71,3 mmol) producida en el Ejemplo 1(i) y 4-fluoro-3-nitroanilina (10,9 g, 69,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL) se añadió carbonato de cesio (33,8 g, 104 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó sucesivamente con agua (300 mL) y salmuera saturada (150 mL×2), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se

cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (23,8 g, 82%) como un polvo naranja-rojo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 5,71 (2H, s), 6,61 - 6,74 (1H, m), 6,93 (1H, dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,31 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,45 - 7,52 (1H, m), 7,58 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,68 - 7,79 (1H, m), 7,90 (1H, dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 7,99 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 10,33 (1H, s).

[0341]

(ii) Producción de N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una solución de tiocianato de potasio (18,6 g, 192 mmol) en ácido acético (1,0 L) se añadió N-[3-(4-amino-2-nitrofenoxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (20 g, 48 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 10 minutos. La solución obtenida se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió una solución de bromo (8,05 g, 50,4 mmol) en ácido acético (200 mL) lentamente gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió una solución de tiocianato de potasio (9,3 g, 96 mmol) y bromo (4,02 g, 25,2 mmol) en ácido acético (100 mL), y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (600 mL), se añadió agua (300 mL), y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 8N. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (300 mL) y salmuera saturada (300 mL $\times$ 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se

202

concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,8 g, 34%) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 6,71 - 6,88 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,51 - 7,63 (2H, m), 7,67 - 7,78 (2H, m), 7,83 - 7,93 (3H, m), 7,98 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,34 (1H, s).

[0342]

(iii) Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-((2-((ciclopropilcarbonil)amino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]benzamida

A una solución de N-[3-((2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (3,0 g, 6,33 mmol) en piridina (30 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,15 mL, 12,7 mmol) a 4°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (300 mL)/tetrahidrofurano (30 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (200 mL) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (2,71 g, 79%) como un polvo amarillo.

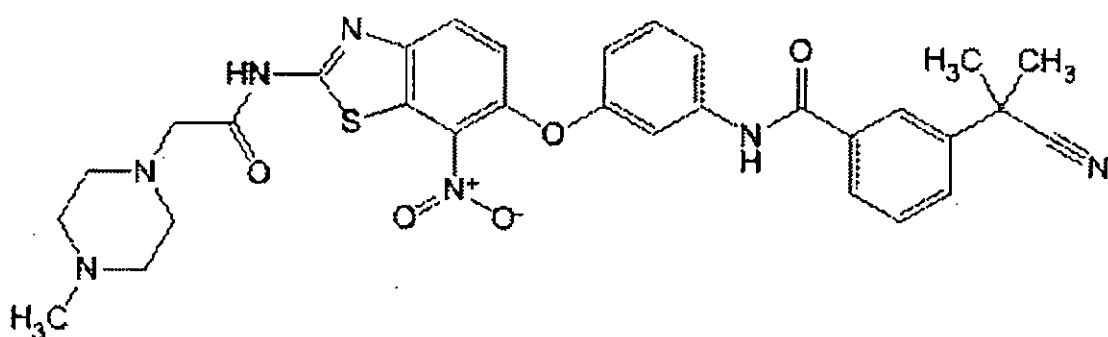
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,98 - 2,09 (1H, m), 6,81 - 6,92 (1H, m), 7,33 - 7,47 (2H, m), 7,49 - 7,65 (3H, m), 7,71 - 7,78 (1H, m), 7,90 (1H, dt, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,99 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,38 (1H, s), 12,90 (1H, s ancho).

[0343]

Ejemplo 38

Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-{3-[(2-[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}benzamida

[0344]



[0345]

A una solución de N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (150 mg, 0,32 mmol) producida en el Ejemplo 37(ii) en dimetilacetamida (2 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (55 μ L, 0,70 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL). Se añadieron trietilamina (130 μ L, 0,95 mmol) y 1-metilpiperazina (105 μ L, 0,95 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó sucesivamente con agua (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100→15/85), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (162 mg, 84%) como un polvo amarillo.

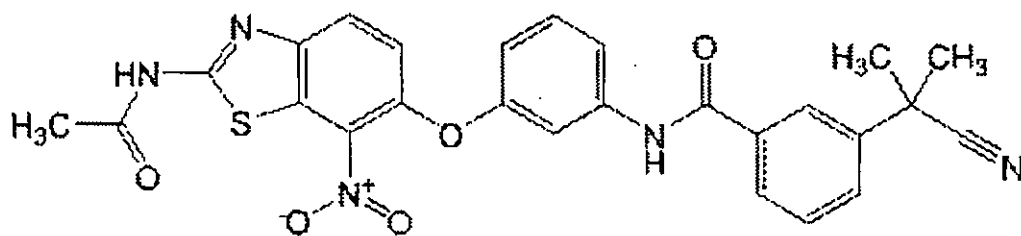
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,36 (4H, s ancho), 2,45 - 2,63 (6H, m), 6,81 - 6,90 (1H, m), 7,32 - 7,45 (2H, m), 7,51 - 7,64 (3H, m), 7,70 - 7,77 (1H, m), 7,85 - 7,93 (1H, m), 7,99 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,38 (1H, s).

[0346]

Ejemplo 39

Producción de N-(3-{[2-(acetilamino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0347]



[0348]

A una solución de N-{3-[2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (200 mg, 0,42 mmol) producida en el Ejemplo 37(ii) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de acetilo (39 μL , 0,548 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo/n-hexano=50/50 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano/éter dietílico para dar el compuesto del título (112 mg, 52%) como un polvo amarillo.

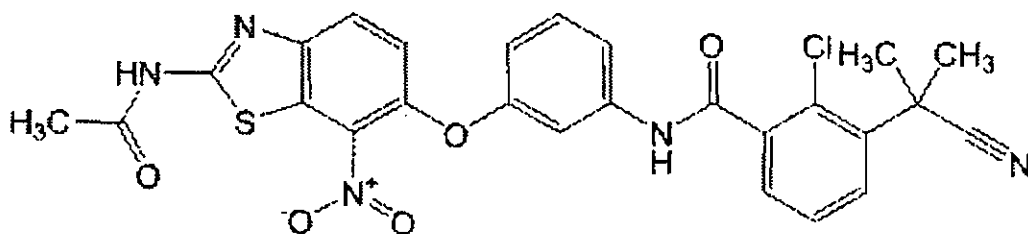
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,81 - 6,90 (1H, m), 7,31 - 7,45 (2H, m), 7,52 - 7,61 (3H, m), 7,71 - 7,78 (1H, m), 7,83 - 7,93 (1H, m), 7,99 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,39 (1H, s), 12,61 (1H, s).

[0349]

Ejemplo 40

Producción de N-(3-{[2-(acetilamino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0350]



[0351]

(i) Producción de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxifenil)acetamida

A una solución de 3-aminofenol (25 g, 229 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (41 mL, 295 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó sucesivamente con agua (500 mL $\times$ 2), solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (500 mL $\times$ 2) y salmuera saturada (500 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (45,5 g, 97%) como un polvo blanco.

206

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,56 - 6,67 (1H, m), 7,02 - 7,11 (1H, m), 7,13 - 7,25 (2H, m), 9,63 (1H, s), 11,10 (1H, s).

[0352]

(ii) Producción de N-[3-(4-amino-2-nitrofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxifenil)acetamida (5,0 g, 24,4 mmol) y 4-fluoro-3-nitroanilina (3,8 g, 24,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió carbonato de cesio (8,0 g, 24,5 mmol), y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (250 mL), se lavó sucesivamente con agua (250 mL) y salmuera saturada (250 mL $\times$ 2), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 $\rightarrow$ 70/30), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,03 g, 36%) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,75 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 - 7,11 (1H, m), 7,20 (2H, s ancho), 7,35 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,40 - 7,50 (1H, m), 11,24 (1H, s).

[0353]

(iii) Producción de N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida

Se suspendió tiocianato de potasio (4,3 g, 44,2 mmol) en ácido acético (40 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-[3-(4-amino-2-nitrofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (3,02 g, 8,85 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una

solución de bromo (1,98 g, 12,4 mmol) en ácido acético (10 mL) lentamente gota a gota a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (400 mL), y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (400 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (400 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=40/60→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (1,29 g, 37%) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,83 - 6,94 (1H, m), 7,17 - 7,29 (2H, m), 7,39 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,45 - 7,52 (1H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,90 (2H, s), 11,24 (1H, s ancho).

[0354]

(iv) Producción de N-(3-([2-(acetilamino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de N-(3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,2 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadieron piridina (2,4 mL, 30 mmol) y cloruro de acetilo (340 μL , 4,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL), solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material

298

insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=50/50 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un polvo amarillo. Esto se utilizó directamente para la próxima reacción sin purificación adicional.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,26 (3H, s), 6,92 - 6,98 (1H, m), 7,30 - 7,49 (3H, m), 7,50 - 7,64 (1H, m), 8,16 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 11,32 (1H, s ancho), 12,62 (1H, s ancho).

[0355]

(v) Producción de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-nitro-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

Se disolvió N-(3-([2-(acetilamino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (cantidad estequiométrica: 3,0 mmol) producida en el Ejemplo 40(iv) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (13.5 mL)/metanol (4,5 mL), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (4,5 mL, 9,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), y se lavó con agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=50/50 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,46 g, 45% (rendimiento de 2 pasos)) como un polvo marrón pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,14 - 6,24 (2H, m), 6,33 - 6,41 (1H, m), 7,02 (1H, t, $J = 7,9$

Hz), 7,26 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 12,56 (1H, s).

[0356]

(vi) Producción de N-(3-{[2-(acetilamino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}fenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

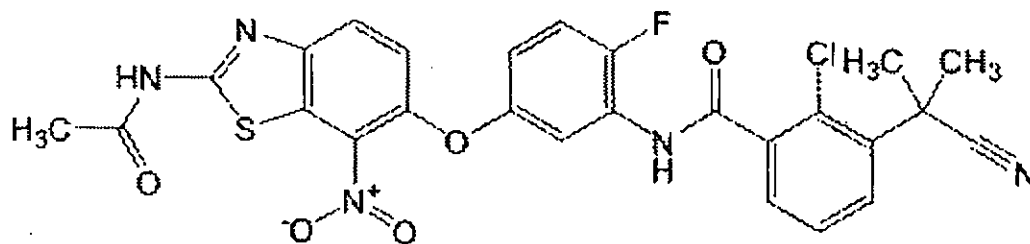
A una solución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (360 mg, 1,60 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (172 μ L, 2,00 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2,5 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-nitro-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (460 mg, 1,34 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=50/50 $\rightarrow$ 100/0), y cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=70/30 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de 2-butanona/n-hexano para dar el compuesto del título (300 mg, 41%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,83 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,83 (1H, dd, $J = 7,5, 2,4$ Hz), 7,32 - 7,42 (2H, m), 7,47 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,48 - 7,61 (3H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,67 (1H, s), 12,61 (1H, s).

[0357]

Ejemplo 41

Producción de N-(5-{[2-(acetilamino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi}-2-fluorofenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida
[0358]



[0359]

(i) Producción de 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)benzamida

Se disolvió ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (3,0 g, 13,4 mmol) en tetrahidrofurano (67 mL), y se añadieron cloruro de oxalilo (1,35 mL, 15,8 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μ L). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 2-cloro-cloruro de 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoilo. A una solución de 3-amino-4-fluorofenol (1,62 g, 12,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una suspensión de carbonato hidrógeno de sodio (3,22 g, 38,3 mmol) en agua (40 mL), y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió gota a gota a 0°C una solución de 2-cloro-cloruro de 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoilo producida más arriba en tetrahidrofurano (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de la reacción se añadió acetato de etilo (100 mL), y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (150 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La solución obtenida se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se

cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (4,13 g, 97%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 6,52 - 6,64 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 10,5, 9,0$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz), 7,46 - 7,59 (2H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,5, 2,2$ Hz), 9,46 (1H, s), 10,33 (1H, s).

[0360]

(ii) Producción de N-[5-(4-amino-2-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una solución de 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)benzamida (2,0 g, 6,01 mmol) y 4-fluoro-3-nitroanilina (940 mg, 6,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL) se añadió carbonato de cesio (2,94 g, 9,02 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (120 mL), y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (120 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (120 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (120 mL $\times$ 2), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=20/80 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,66 g, 59%) como un polvo amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 5,71 (2H, s), 6,72 (1H, dt, $J = 9,0, 3,6$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,01 - 7,11 (1H, m), 7,19 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,21 - 7,32 (1H,

m), 7,44 - 7,60 (3H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz), 10,51 (1H, s).

[0361]

(iii) Producción de N-{5-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

Se suspendió tiocianato de potasio (1,63 g, 16,8 mmol) en ácido acético (40 mL), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-[5-(4-amino-2-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (1,57 g, 3,36 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (966 mg, 6,05 mmol) en ácido acético (10 mL) lentamente gota a gota a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de bromo (400 mg, 2,50 mmol) en ácido acético (5 mL), y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (400 mL)/tetrahidrofurano (200 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (500 mL) y salmuera saturada (500 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=50/50 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (458 mg, 26%) como un polvo amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 6,79 - 6,89 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 - 7,35 (1H, m), 7,45 - 7,61 (2H, m), 7,62 - 7,74 (3H, m), 7,87 (2H, s), 10,56 (1H, s).

[0362]

(iv) Producción de N-(5-([2-(acetilamino)-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)-2-fluorofenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

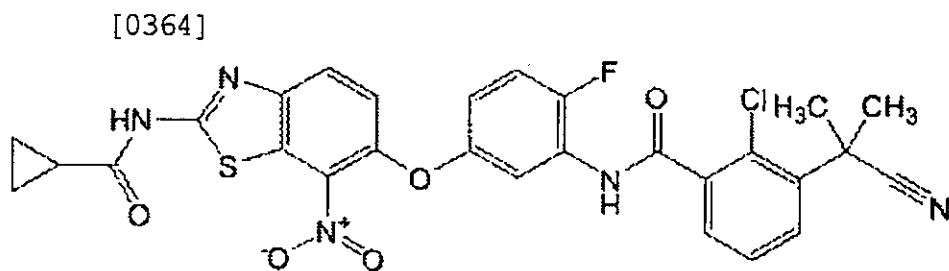
A una solución de N-{5-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (199 mg, 0,38 mmol) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de acetilo (41 µL, 0,57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=60/40→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (125 mg, 58%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,93 - 7,00 (1H, m), 7,28 - 7,43 (2H, m), 7,44 - 7,61 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,3, 3,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,61 (1H, s), 12,60 (1H, s ancho).

[0363]

Ejemplo 42

Producción de 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[5-([2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)-2-fluorofenil]benzamida



A una solución de N-{5-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (150 mg, 0,285 mmol) producida en el Ejemplo 41(iii) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadieron piridina (160 μ L, 2,0 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (39 μ L, 0,428 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron piridina (160 μ L, 2,0 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (10 μ L, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=60/40 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter dietílico para dar el compuesto del título (54 mg, 32%) como un polvo amarillo.

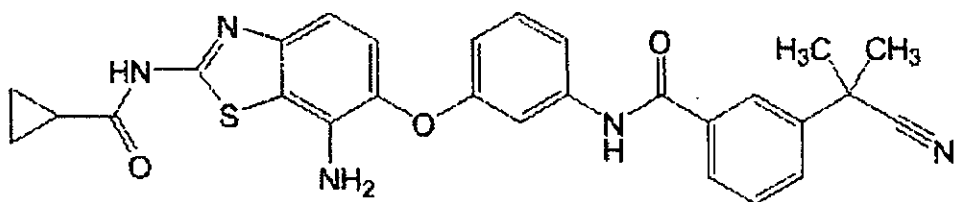
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,96 - 1,05 (4H, m), 1,84 (6H, s), 1,99 - 2,08 (1H, m), 6,90 - 7,04 (1H, m), 7,30 - 7,41 (2H, m), 7,47 - 7,59 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,61 (1H, s), 12,90 (1H, s).

[0366]

Ejemplo 43

Producción de N-[3-({7-amino-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0367]



[0368]

A una solución de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-({2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-7-nitro-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]benzamida (2.5 g, 4.62 mmol) producida en el Ejemplo 37(iii) en 1-metilpirrolidin-2-ona (20 mL)/metanol (50 mL) se añadió paladio-carbono al 10% (250 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (3 atm). El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con agua (200 mL), solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (200 mL) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (870 mg, 37%) como un polvo amarillo pálido.

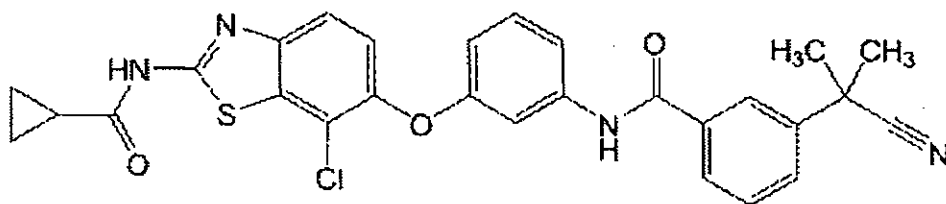
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,84 - 1,03 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,88 - 2,04 (1H, m), 5,28 (2H, s ancho), 6,72 (1H, dd, $J = 8,1, 2,8$ Hz), 6,93 - 7,09 (2H, m), 7,30 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,46 - 7,53 (1H, m), 7,53 - 7,60 (1H, m), 7,67 - 7,78 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,97 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 10,30 (1H, s), 12,51 (1H, s ancho).

[0369]

Ejemplo 44

Producción de N-[3-({7-cloro-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

[0370]



[0371]

A una suspensión de N-[3-({7-amino-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (200 mg, 0,391 mmol) producida en el Ejemplo 43, se añadió cloruro de cobre (I) (77 mg, 0,782 mmol) y cloruro de cobre (II) (157 mg, 1,173 mmol) en acetonitrilo (10 mL) nitrito de isoamilo (157 μ L, 1,173 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (50 mL $\times$ 2), agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70 $\rightarrow$ 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (64 mg, 31%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,02 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,95 - 2,08 (1H, m), 6,71 - 6,82 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, t, J = 2,1 Hz),

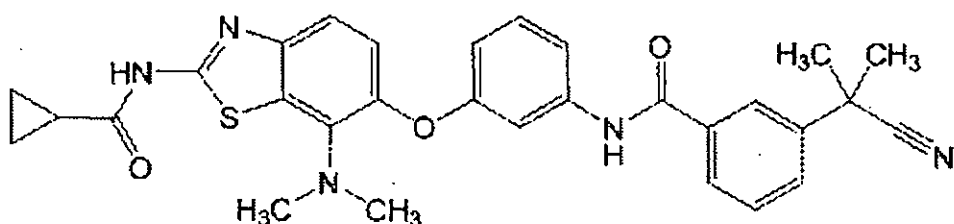
7,52 - 7,63 (2H, m), 7,69 - 7,80 (2H, m), 7,84 - 7,92 (1H, m), 7,98 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,34 (1H, s), 12,87 (1H, s ancho).

[0372]

Ejemplo 45

Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-((2-((ciclopropilcarbonil)amino)-7-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]benzamida

[0373]



[0374]

A una solución de N-[3-((7-amino-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (100 mg, 0,195 mmol) producida en el Ejemplo 43 en ácido acético (2 mL) se añadieron paraformaldeído (36 mg, 1,19 mmol) y cianoborohidruro de sodio (45 mg, 0,644 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=20/80→80/20), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (72 mg, 68%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,88 - 1,04 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,90 - 2,06 (1H, m), 2,81 (6H, s), 6,71 (1H, dd, $J = 8,2$, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,32 (1H, t, $J = 8,2$ Hz),

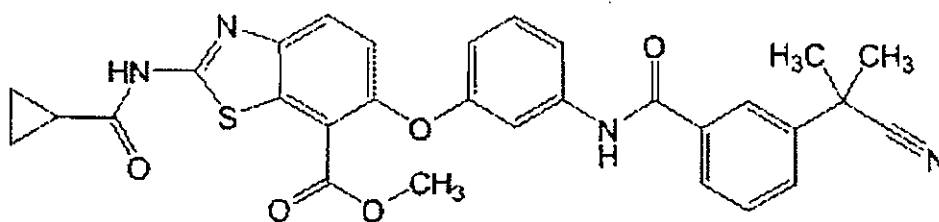
7,40 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,44 - 7,53 (2H, m), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 - 7,77 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,97 (1H, t, J = 1,7 Hz), 10,31 (1H, s), 12,60 (1H, s ancho),

[0375]

Ejemplo 46

Producción de 6-[3-({[3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil}amino)fenoxi]-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

[0376]



[0377]

(i) Producción de 2-[3-({[3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil}amino)fenoxi]-5-nitrobenzoato de metilo

A una solución de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida (5,0 g, 17,8 mmol) producida en el Ejemplo 1(i) y metil 2-fluoro-5-nitrobenzoato (3,55 g, 17,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (3,68 g, 26,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo (200 mL). Se combinaron el filtrado y los lavados y se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (200 mL) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo

presión reducida para dar el compuesto del título (8,45 g, 98%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,75 (6H, s), 3,88 (3H, s), 6,90 - 6,99 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,43 - 7,53 (1H, m), 7,55 - 7,64 (1H, m), 7,64 - 7,71 (2H, m), 7,72 - 7,81 (1H, m), 7,88 - 7,95 (1H, m), 8,02 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,41 (1H, dd, $J = 9,3, 3,0$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 10,49 (1H, s).

[0378]

(ii) Producción de 5-amino-2-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]benzoato de metilo

A una solución de 2-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]-5-nitrobenzoato de metilo (4,00 g, 8,70 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (20 mL)/metanol (40 mL)/tetrahidrofurano (10 mL) se añadió paladio-carbono al 10% (400 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL $\times$ 2) y salmuera saturada (100 mL $\times$ 2), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,42 g, 92%) como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,69 (3H, s), 5,33 (2H, s), 6,44 - 6,63 (1H, m), 6,71 - 6,96 (2H, m), 7,07 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,19 - 7,32 (2H, m), 7,39 - 7,44 (1H, m), 7,57 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,68 - 7,80 (1H, m), 7,83 - 7,94 (1H, m), 7,98 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,28 (1H, s).

220

[0379]

(iii) Producción de 2-amino-6-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

Se suspendió tiocianato de potasio (1,02 g, 10,5 mmol) en ácido acético (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de

5-amino-2-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]benzoato de metilo (1,13 g, 2,62 mmol) en ácido acético (10 mL) a la solución obtenida, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (460 mg, 2,88 mmol) en ácido acético (5 mL) lentamente gota a gota a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material insoluble amarillo resultante se filtró y se lavó con ácido acético. Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (100 mL) y salmuera saturada (100 mL×2), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=40/60→100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,15 g, 90%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 3,74 (3H, s), 6,65 - 6,73 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 - 7,38 (2H, m), 7,44 - 7,63 (5H, m), 7,67 - 7,77 (1H, m), 7,82 - 7,91 (1H, m), 7,97 (1H, t, J = 1,7 Hz), 10,29 (1H, s).

[0380]

(iv) Producción de 6-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]-2-

[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

A una solución de 2-amino-6-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (0,92 g, 1,88 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (371 μ L, 4,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en metanol (10 mL), se añadió carbonato de sodio (250 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=40/60 $\rightarrow$ 100/0) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60 $\rightarrow$ 60/40), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (706 mg, 68%) como un polvo amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,98 (4H, d, $J = 4,2$ Hz), 1,73 (6H, s), 1,96 - 2,08 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,72 - 6,79 (1H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,31 - 7,42 (2H, m), 7,49 - 7,63 (2H, m), 7,69 - 7,77 (1H, m), 7,88 (1H, dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz), 7,97 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,31 (1H, s), 12,69 (1H, s ancho).

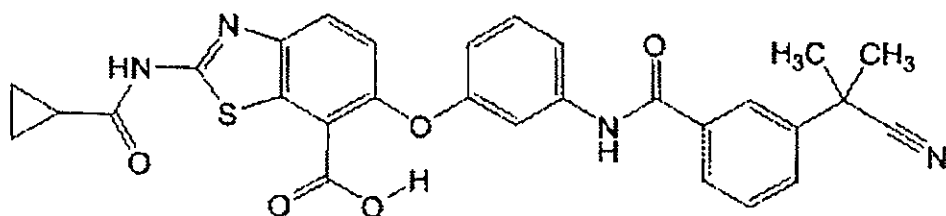
[0381]

Ejemplo 47

Producción de ácido 6-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]-2-

[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

[0382]



[0383]

Se disolvió 6-[3-([3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil)amino)fenoxi]-2-

[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (570 mg, 1,02 mmol) producida en el Ejemplo 46(iv) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (2 mL)/agua (2 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (150 mg, 3,66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, se diluyó con acetato de etilo (100 mL)/tetrahidrofurano (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100 → 10/90), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano para dar el compuesto del título (300 mg, 54%) como un polvo blanco.

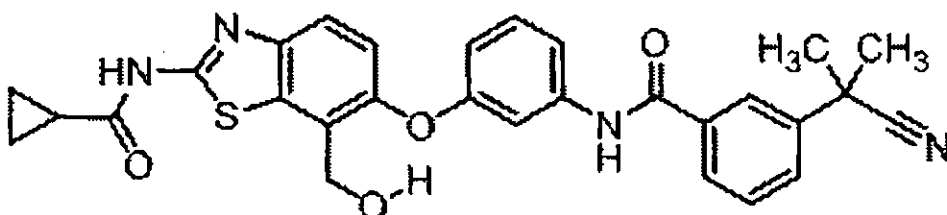
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,01 (4H, m), 1,72 (6H, s), 1,94 - 2,09 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 - 7,36 (2H, m), 7,47 - 7,61 (2H, m), 7,68 - 7,77 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,92 - 7,99 (2H, m), 10,30 (1H, s), 12,61 (1H, s), 13,55 (1H, s ancho).

[0384]

Ejemplo 48

Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-({2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-7-(hidroximetil)-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]benzamida

[0385]



[0386]

A una solución de 6-[3-({[3-(1-ciano-1-metiletil)fenil]carbonil}amino)fenoxi]-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,369 mmol) producida en el Ejemplo 46(iv) en tetrahydrofurano (8 mL) se añadieron trietilamina (101 µL, 0,738 mmol) y cloroformato de isobutilo (96 µL, 0,738 mmol) a 4°C, y la mezcla se agitó a 4°C durante 30 minutos. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahydrofurano (2 mL), se añadieron borohidruro de sodio (42 mg, 1,10 mmol) y metanol (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (5 mL), solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio al 5% (10 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=20/80 → 60/40), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el

compuesto del título (108 mg, 55%) como un polvo amarillo pálido.

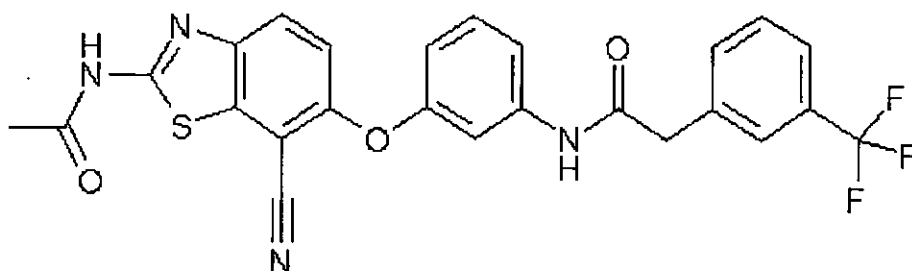
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,00 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,93 - 2,07 (1H, m), 4,74 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,65 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 6,66 - 6,77 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,69 - 7,79 (1H, m), 7,83 - 7,92 (1H, m), 7,97 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 10,33 (1H, s), 12,51 (1H, s ancho).

[0387]

Ejemplo 49

Producción de N-(3-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

[0388]



[0389]

Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (141 mg, 0,436 mmol) producida en el Ejemplo 12(ii), ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético (176 mg, 0,872 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (331 mg, 0,872 mmol) y piridina (3 mL) se agitó a 85°C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL), solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano (1/1) para dar el compuesto del título (154 mg, 69%) como un polvo blanco.

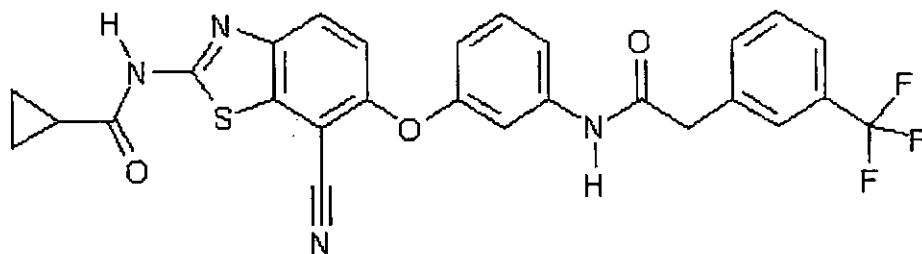
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 3,77 (2H, s), 6,76 - 6,92 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,31 - 7,42 (2H, m), 7,43 - 7,49 (1H, m), 7,50 - 7,65 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 10,38 (1H, s), 12,70 (1H, s).

[0390]

Ejemplo 50

Producción de N-{7-ciano-6-[3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

[0391]



[0392]

Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,285 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi), ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético (138 mg, 0,684 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (260 mg, 0,684 mmol) y piridina (2 mL) se agitó a 85°C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL), solución acuosa saturada

de carbonato hidrógeno de sodio (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=30/70 → 100/0), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano (1/2) para dar el compuesto del título (87 mg, 57%) como un polvo blanco.

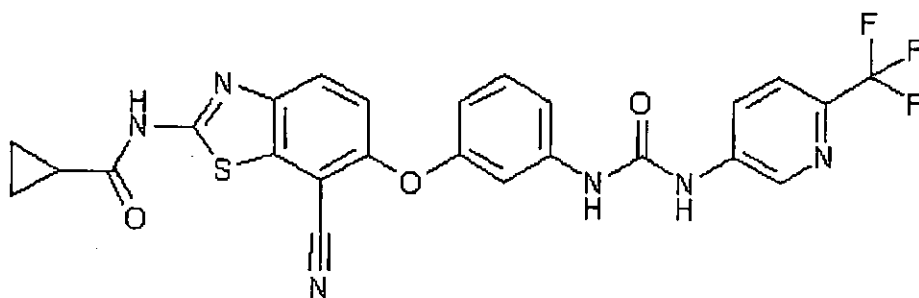
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,11 (4H, m), 1,93 - 2,11 (1H, m), 3,77 (2H, s), 6,79 - 6,91 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 - 7,43 (2H, m), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,50 - 7,65 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,38 (1H, s), 12,99 (1H, s).

[0393]

Ejemplo 51

Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

[0394]



[0395]

A una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (59,3 mg, 0,200 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,571 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) y trietilamina (158 μL , 1,14 mmol) a 4°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se

añadió 6-(trifluorometil)piridina-3-amina (185 mg, 1,14 mmol) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100→10/90), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano (1/1) para dar el compuesto del título (79 mg, 26%) como un polvo blanco.

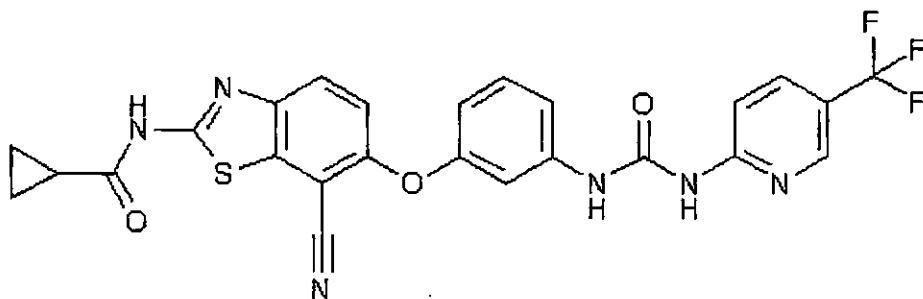
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,92 - 1,09 (4H, m), 1,95 - 2,10 (1H, m), 6,75 - 6,86 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 - 7,29 (1H, m), 7,33 - 7,45 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,17 (1H, s), 9,35 (1H, s), 13,00 (1H, s ancho).

[0396]

Ejemplo 52

Producción de N-{7-ciano-6-[3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamoil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

[0397]



[0398]

A una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (59,3

228

mg, 0,200 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,571 mmol) producida en el Ejemplo 3(vi) y trietilamina (158 μ L, 1,14 mmol) a 4°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (185 mg, 1,14 mmol) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100→10/90), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano (1/1) para dar el compuesto del título (113 mg, 37%) como un polvo blanco.

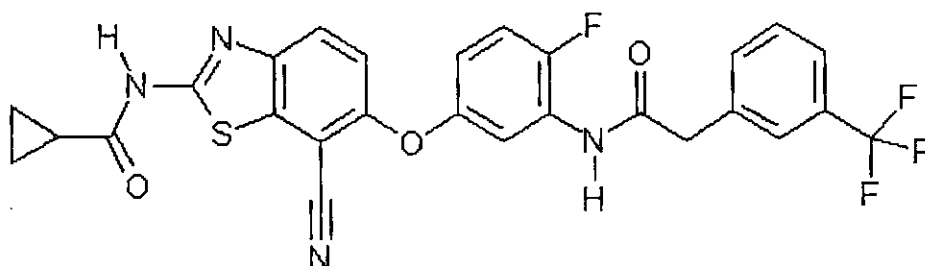
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,09 (4H, m), 1,98 - 2,14 (1H, m), 6,77 - 6,89 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 - 7,33 (1H, m), 7,35 - 7,45 (1H, m), 7,49 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 8,54 - 8,71 (1H, m), 9,82 (1H, s), 10,16 (1H, s), 12,99 (1H, s ancho).

[0399]

Ejemplo 53

Producción de N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

[0400]



[0401]

(i) Producción de N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

Se disolvió ácido [3-(Trifluorometil)fenil]acético (4,1 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), y se añadieron cloruro de oxalilo (2,1 mL, 24,5 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 µL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar cloruro [3-(trifluorometil)fenil]acetilo. A una solución de 3-amino-4-fluorofenol (2,43 g, 19,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una suspensión de carbonato hidrógeno de sodio (2,41 g, 28,6 mmol) en agua (30 mL), y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro de [3-(trifluorometil)fenil]acetilo producida más arriba en tetrahidrofurano (10 mL) gota a gota a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de la reacción para separar la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, y la solución obtenida se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,84 g, 98%) como un sólido marrón pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,85 (2H, s), 6,46 (1H, dt, J = 8,6, 3,6 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 11,0, 8,9 Hz), 7,40 (1H, dd,

230

$J = 6,6, 3,0 \text{ Hz}$), 7,46 - 7,69 (3H, m), 7,71 (1H, s), 9,35 (1H, s), 9,89 (1H, s).

[0402]

(ii) Producción de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

A una solución de 3-ciano-4-fluoronitrobenceno (0,530 g, 3,19 mmol) y N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (1,00 g, 3,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió carbonato de potasio (0,530 g, 3,83 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró. La capa orgánica obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: 50% acetato de etilo/n-hexano), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,38 g, 94%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,91 (2H, s), 7,01 (1H, d, $J = 9,3 \text{ Hz}$), 7,08 - 7,16 (1H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 10,7, 9,0 \text{ Hz}$), 7,52 - 7,66 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,98 (1H, dd, $J = 6,6, 3,0 \text{ Hz}$), 8,39 - 8,44 (1H, m), 8,84 (1H, d, $J = 2,7 \text{ Hz}$), 10,31 (1H, s).

[0403]

(iii) Producción de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

A una solución de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (1,36 g, 2,96 mmol) en etanol (25 mL)/tetrahidrofurano (10 mL) se añadió paladio-carbono al 10% (160 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70→100/0), y la fracción que contiene el producto objeto se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,17 g, 92%) como una forma amorfa color beige.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,72 (1H, dt, $J = 8,8, 3,5$ Hz), 6,80 - 7,01 (3H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,49 - 7,65 (4H, m), 7,68 (1H, s), 10,10 (1H, s).

[0404]

(iv) Producción de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

A una solución de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (1,15 g, 2,68 mmol) en ácido acético (40 mL) se añadió tiocianato de potasio (1,22 g, 12,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (652 mg, 4,08 mmol) en ácido acético (6,5 mL) gota a gota a la solución obtenida durante 10 minutos. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con ácido acético (50 mL), y el material insoluble se filtró y se lavó con ácido acético, se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (120 mL)/tetrahidrofurano (12 mL), y la suspensión se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (120 mL) y salmuera saturada (120 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para

2382

dar el compuesto del título (1,13 g, 87%) como un polvo de color beige.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (2H, s), 6,76 - 7,01 (2H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,44 - 7,66 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,75 (1H, dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz), 7,87 (2H, s), 10,17 (1H, s).

[0405]

(v) Producción de N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (980 mg, 2,01 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 mL) se añadieron piridina (242 μL , 3,02 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (255 μL , 2,81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (255 μL , 2,81 mmol) a la mezcla de la reacción, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. Se cristalizó un residuo de aceite marrón pálido a partir de etanol/agua (1/1) para dar el compuesto del título (1,06 g, 95%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,89 - 1,05 (4H, m), 1,97 - 2,13 (1H, m), 3,88 (2H, s), 6,97 (1H, dt, $J = 8,7, 3,6$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,49

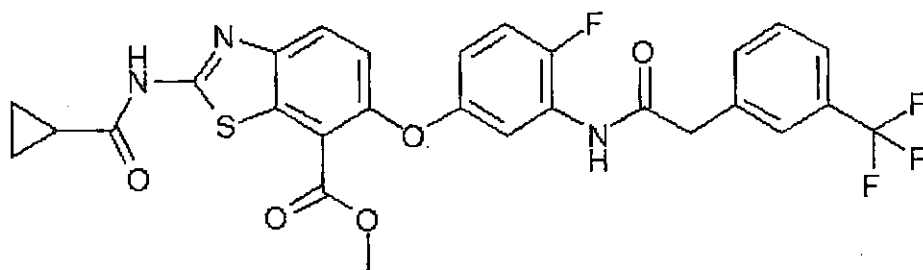
- 7,64 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,21 (1H, s), 12,97 (1H, s).

[0406]

Ejemplo 54

Producción de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

[0407]



[0408]

(i) Producción de 2-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-5-nitrobenzoato de metilo

A una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (1,65 g, 8,29 mmol) y N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (2,60 g, 8,30 mmol) producida en el Ejemplo 53(i) en N,N-dimetilformamida (17 mL) se añadió carbonato de potasio (1,72 g, 12,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (90 mL), se lavó sucesivamente con agua (2x90 mL) y salmuera saturada (90 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró. La capa orgánica obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,78 g, 93%) como un aceite marrón.

234

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,85 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,97 (1H, dt, $J = 8,6, 3,6$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 10,5, 9,0$ Hz), 7,49 - 7,66 (3H, m), 7,69 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J = 6,6, 5,7$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,25 (1H, s).

[0409]

(ii) Producción de 5-amino-2-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]fenoxi]benzoato de metilo

A una solución de 2-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]fenoxi]-5-nitrobenzoato de metilo (3,75 g, 7,62 mmol) en solución de metanol (40 mL)/tetrahidrofurano (8 mL) se añadió paladio-carbono al 10% (400 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano=30/70 $\rightarrow$ 80/20), y la fracción que contiene el producto objeto se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,09 g, 87%) como un aceite amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,63 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,53 (1H, dt, $J = 8,9, 3,5$ Hz), 6,70 - 6,85 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz), 7,51 - 7,65 (3H, m), 7,68 (1H, s), 9,99 (1H, s).

[0410]

(iii) Producción de 2-amino-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

A una solución de 5-amino-2-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]fenoxi]benzoato de metilo (3,00 g, 6,09 mmol) en ácido acético (70 mL) se añadió tiocianato de potasio (2,37 g, 24,4 mmol), y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromo (1,27 mg, 7,92 mmol) en ácido acético (35 mL) gota a gota a la solución obtenida durante 20 minutos. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. El material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo (200 mL). Se combinaron el filtrado y los lavados y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (100 mL), y la suspensión se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (2x100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la solución obtenida se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano(1:1) para dar el compuesto del título (2,78 g, 88%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3,72 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,63 (1H, dt, J = 8,8, 3,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 10,6, 9,1 Hz), 7,49 - 7,63 (7H, m), 7,67 (1H, s), 10,05 (1H, s).

[0411]

(iv) Producción de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

A una solución de 2-amino-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (2,50 mg, 4,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadieron piridina (770 µL, 9,62 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (790 µL, 8,66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (80 mL), se lavó

sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=40/60→80/20), y una fracción que contenía el producto objeto se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo pálido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-hexano (3/2) para dar el compuesto del título (2,25 g, 80%) como un polvo blanco.

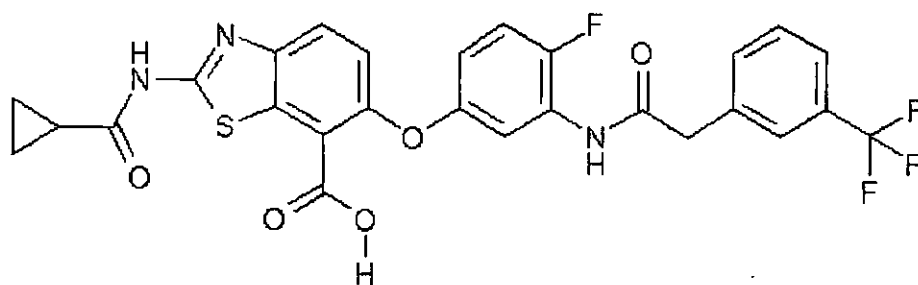
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,04 (4H, m), 1,93 - 2,10 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,71 (1H, dt, $J = 8,8$, 3,5 Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 10,6$, 9,1 Hz), 7,49 - 7,65 (4H, m), 7,67 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,09 (1H, s), 12,67 (1H, s).

[0412]

Ejemplo 55

Producción de ácido 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

[0413]



[0414]

A una solución de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-6-[4-fluoro-3-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (1,50 g, 2,68 mmol) producida en el Ejemplo 54(iv) en tetrahidrofurano (24

mL)/metanol (8 mL) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,05 g, 25,7 mmol) en agua (8 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, y el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó repetidamente con agua para dar el compuesto del título (1,27 g, 83%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,77 - 1,13 (4H, m), 1,93 - 2,11 (1H, m), 3,84 (2H, s), 6,67 (1H, dt, J = 8,9, 3,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 10,6, 9,1 Hz), 7,48 - 7,64 (4H, m), 7,66 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,07 (1H, s), 12,61 (1H, s), 13,54 (1H, s ancho).

[0415]

Ejemplo de Formulación 1

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención como principio activo puede producirse, por ejemplo, conforme a la siguiente formulación.

1. cápsula

(1) compuesto del Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	70 mg
(3) celulosa cristalina	9 mg
(4) estearato de magnesio	1 mg
1 cápsula	120 mg

(1), (2), (3) y 1/2 (4) se mezclan y se granulan. Se añade el resto de (4) y la cantidad total se sella en una cápsula de gelatina.

[0416]

2. comprimido

(1) compuesto del Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	58 mg
(3) almidón de maíz	18 mg
(4) celulosa cristalina	3,5 mg

238

(5) estearato de magnesio	0,5 mg
1 comprimido	120 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y se granulan. Se añade el resto de (4) y (5) a los gránulos y la mezcla se forma por compresión en un comprimido.

[0417]

Ejemplo de Formulación 2

El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo 1 se disuelve en agua destilada para inyección de la farmacopea japonesa (50 mL), y se añade el agua destilada para inyección de la farmacopea japonesa hasta hacer que la cantidad total sea 100 mL. Esta solución se filtra asépticamente. La solución se rellena asépticamente (1 mL) en una ampolla para inyección, sellada y secada por congelamiento.

[0418]

Ejemplo Experimental 1

Clonación de gen BRAF humano y preparación de baculovirus recombinante

Se clonó el gen BRAF humano mediante la biblioteca de ADNC de testículos humanos que utiliza PCR (Clontech) como plantilla. El cebador utilizado para PCR se preparó a partir de una información de secuencia base (Acceso a Genbank No.: NM_004333) de gen BRAF añadiendo un péptido Flag codificante de la secuencia base y una secuencia de reconocimiento de la enzima de restricción al área que codifica la región de dominio quinasa BRAF, de manera que la proteína contenga un Flag del extremo terminal N. Las secuencias base del cebador se muestran más abajo.

BRAF-U:

5' -

AAAGAATTACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGACCCCCCCTGCCTCATTACCTGGC

T-3' (SEQ ID NO:1)

y

BRAF-L:

5'-AAAAGTCGACTCAGTGGACAGGAAACGCACCATAT-3' (SEQ ID NO:2)

La reacción de PCR se realizó utilizando Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). EL producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), el fragmento de ADN amplificado por PCR se recuperó del gel, y después se digirió con enzimas de restricción EcoRI y SalI. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), y se recuperó el fragmento de ADN obtenido. El fragmento de ADN recuperado se ligó al pFASTBAC1 plásmido (Invitrogen) digerido con enzimas de restricción EcoRI y SalI para dar pFB-BRAF plásmido de expresión, y se confirmó la secuencia base del fragmento inserto. Además, se introdujo la mutación en V600E utilizando un kit de Mutagénesis Dirigida al Sitio de Cambio Rápido (Stratagene). Las secuencias base de los cebadores utilizados se muestran a continuación.

V600E-U:

5'-GGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAG-3' (SEQ ID NO:3)

y

V600E-L:

5'-CTCCATCGAGATTTCTCTGTAGCTAGACC-3' (SEQ ID NO:4)

El plásmido obtenido se secuenció para confirmar la introducción de la mutación en V600E. El ADN se digirió con enzimas de restricción EcoRI y SalI, el ADN tratado con enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), y se recuperó el fragmento de ADN obtenido. El fragmento de ADN recuperado se ligó al plásmido pFASTBAC1 (Invitrogen) digerido con enzimas de restricción EcoRI y SalI para dar el plásmido de expresión de pFB-V600E.

Utilizando el Sistema de Expresión de Baculovirus BAC-TO-BAC (Invitrogen), se preparó el stock de virus BAC-V600E de baculovirus recombinante.

2/10

[0419]

Ejemplo Experimental 2

Preparación de proteína BRAF (V600E)

Se sembraron células SF-21 (Invitrogen) en 1×10^6 células/mL en un medio Sf-900II SEM (1 L, Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 10% (Trace), 50 mg/L de Gentamicina (Invitrogen) y Pluronic F-68 al 0,1% (Invitrogen), y se realizó el cultivo de agitación utilizando un frasco Erlenmeyer con un volumen de 2 L a 27°C, 100 rpm. Después del cultivo durante 24 horas, se añadieron 13,4 mL de baculovirus recombinante BAC-V600E a la mezcla, y la mezcla además se cultivó durante 3 días. El medio de cultivo se centrifugó a 2.000 rpm durante 5 minutos para dar células infectadas con virus. Las células infectadas se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (Invitrogen), se centrifugó bajo las mismas condiciones, y las células se conservaron a -80°C. Las células criopreservadas se descongelaron en hielo, se suspendieron en tampón A (50 mM de tampón Tris (30 mL, pH 7,4) que contenía glicerol al 20%, NaCl 0,15 M) suplementado con Inhibidor Completo de Proteasa (Boehringer), y se sometieron a ruptura 3 veces con homogenizador Polytron (Kinematica) a 20.000 rpm durante 30 segundos. El medio sometido a ruptura se clarificó mediante centrifugación a 40.000 rpm durante 30 minutos y se filtró con un filtro de 0,45 μ m. El filtrado se pasó a través de una columna empaquetada con Gel de Afinidad Anti-FLAG M2 (4 mL, Sigma) en una velocidad de flujo de aproximadamente 0,5 mL/min. La columna se lavó con tampón A, y se eluyó con tampón A que contenía 100 μ g/mL de péptido FLAG (Sigma). El tampón de este cocentrado se intercambió utilizando columna NAP25 (Amersham Bioscience) equilibrada con tampón A y las fracciones se criopreservaron a -80°C.

[0420]

Ejemplo Experimental 3

Clonación del gen GSTP1 humano y preparación del plásmido de expresión de pGP1p

El gen GSTP1 humano se clonó mediante la biblioteca universal humana de ADNc que utiliza PCR (Clontech) como una plantilla. Los cebadores utilizados para PCR fueron

GSTP1UNHE:

5'-ATATGCTAGCACCATGCCGCCCTACACCGTG-3' (SEQ ID NO: 5)

y

GSTP1LHIN:

5'-TATAAAGCTTCTGTTTCCCGTTGCCATTGATG-3' (SEQ ID NO: 6)

La reacción de PCR se realizó utilizando Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), el fragmento de ADN amplificado por PCR se recuperó del gel, y después se digirió con enzimas de restricción NheI y HindIII. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), y el fragmento de ADN obtenido se recuperó.

El fragmento de ADN que codifica el sitio de reconocimiento de proteasa PreScission se preparó realineando los fragmentos de ADN sintético,

PPINSU:

5'-AGCTTGGAGGTGGACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCTGG-3' (SEQ ID NO: 7)

y

PPINSL:

5'-GATCCCAGGGGCCCTGGAACAGAACTTCCAGTCCACCTCCA-3' (SEQ ID NO: 8)

Los fragmentos de ADN, que codifican el sitio de reconocimiento de proteasa PreScission y hGSTP1, se ligaron al plásmido pcDNA3.1 digerido con enzimas de restricción NheI y BamHI para dar el vector de expresión pGP1p.

[0421]

Ejemplo Experimental 4

Clonación del gen MEK1 (K96R) humano y preparación del plásmido de expresión de GSTP1-MEK1 (K96R)

El gen MEK1 humano se clonó mediante biblioteca de ADNc de pulmón humano que utiliza PCR (Clontech) como una plantilla. El cebador utilizado para PCR se preparó a partir de la información de la secuencia base (Acceso a Genbank No.: NM_002755) del gen MEK1. Las secuencias base del cebador se muestran más abajo.

MEK1-U:

5'-AAAAGTCGACATGCCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCC-3' (SEQ ID NO: 9)

y

MEK1-L:

5'-TTTTGCGGCCGCGAGGGGACTCGCTCTTTGTTGCTTCC-3' (SEQ ID NO: 10)

La reacción de PCR se realizó utilizando Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), el fragmento de ADN amplificado mediante PCR se recuperó del gel, y después se digirió con enzimas de restricción SalI y NotI. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), y se recuperó el fragmento de ADN obtenido. El fragmento de ADN recuperado se ligó al plásmido pGEX6P-3 (GE healthcare) digerido con enzimas de restricción SalI y NotI para dar el plásmido de expresión pGEX6p-MEK1, y se confirmó la secuencia base del fragmento inserto. Además, se introdujo la mutación en K96R utilizando un kit de Mutagénesis Dirigida al Sitio de Cambio Rápido (Stratagene) para dar el plásmido de expresión pGEX6P-MEK1 (K96R).

pGEX6P-MEK1 (K96R) se digirió con enzimas de restricción BamHI y NotI. El ADN tratado con las enzimas de

restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), y se recuperó el fragmento de ADN que codifica MEK1 (K96R). El fragmento de ADN recuperado se ligó al plásmido pGP1p digerido con enzimas de restricción BamHI y NotI para dar el plásmido de expresión pGP1p-MEK1 (K96R).

[0422]

Ejemplo Experimental 5

Preparación de GSTP1-MEK1 (K96R)

La expresión de MEK1 marcado con GSTP1 (K96R) se realizó con el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen). Las células FreeStyle 293-F se sembraron en 1140 ml de Medio de Expresión FreeStyle 293 en $1,1 \times 10^6$ células/ml. 1730 μ l de 293fectina se diluyeron con 43 ml de medio Opti-MEM I, mezclado con 1300 μ g del plásmido de expresión pGP1p-MEK1 (K96R) se diluyó con 43 ml de medio Opti-MEM I, se permitió que repose durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se añadieron células FreeStyle 293-F. Después del cultivo con agitación a 37°C, bajo gas de CO₂ al 8% y a 125 rpm durante 3 días, las células se recuperaron, y se perturbaron dos veces con el homogenizador Polytron (Kinematica) a 20.000 rpm durante 20 segundos después de la adición de 80 ml de tampón de suspensión (50 mmol/L HEPES (pH 8), 100 mmol/L NaCl, 1 mmol/L EDTA, 1 mmol/L Ortovanadato de Sodio, Glicerol 10%(v/v), Inhibidor Completo de Proteasa (Roche)) a las mismas. La solución perturbada se centrifugó en 500 g durante 10 minutos, el sobrenadante además se centrifugó a 100.000 g durante 60 minutos, y el sobrenadante se cargó en una columna de Glutathion Sefarosa 4B (GE Healthcare, 2 cm x 5 cm, 15,7 mL). La columna se lavó con 50 mmol/L HEPES (pH 7,5), 0,1 mol/L NaCl, 1 mmol/L DTT, 1 mM EDTA, Glicerol al 10%(v/v), y se eluyó con 0,1 mol/L Tris-HCl, 1 mmol/L DTT, Glicerol al 10%(v/v, 10 mmol/L glutación. El eluato se concentró hasta 5 mL con Vivaspin 20-10K (GE Healthcare), y se cargó en una columna HiLoad 26/60

247

Superdex 200 pg (GE Healthcare) equilibrada con 50 mmol/L HEPES (pH 7,5), 0,1 mol/L NaCl, 1 mmol/L DTT, Glicerol al 10%(v/v). Las fracciones que contenían GSTP1-MEK1 (K96R) se concentraron con Vivaspin 20-10K. La concentración de proteína se determinó mediante e kit de ensayo de proteína BCA (Pierce).

[0423]

Ejemplo de Prueba 1

Determinación de la actividad inhibitoria quinasa de BRAF (V600E)

Un compuesto de prueba (2,5 μ L) se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) se añadió a 37,5 μ L de una solución de reacción (25 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM de acetato de magnesio, 1 mM ditiotreitól) que contenía 30 ng de enzima BRAF (V600E) y 250 ng de proteína recombinante GSTP1-MEK1 (K96R) preparada utilizando el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen), y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 10 μ L de solución ATP (2,5 μ M ATP, 0,1 μ Ci [γ -³²P]ATP) se añadieron a la mezcla obtenida, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se desactivó añadiendo 50 μ L de ácido tricloroacético al 20% enfriado con hielo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución de la reacción. Se permitió que la solución de la reacción reposara a 4°C durante 30 minutos, y la fracción precipitable del ácido se transfirió a la placa de filtro GF/C (Millipore Corporation) utilizando cosechador de células (PerkinElmer). La placa se secó a 45°C durante 60 minutos, y 40 μ L de MicroScinti 0 (PerkinElmer) se añadieron la misma. La radioactividad se midió utilizando TopCount (PerkinElmer). El índice inhibitoria de quinasa (%) del compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Indice Inhibitorio (\%)} = (1 - (\text{recuento del compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{control} - \text{blanco})) \times 100$$

El recuento de la solución que reaccionó sin la adición

del compuesto se utilizó como "control", y el recuento de la solución sin el compuesto y enzima se utilizó como "blanco".

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Los resultados muestran que el compuesto de la presente invención inhibe considerablemente una actividad de quinasa de BRAF (V600E).

[0424]

[Tabla 1]

Ejemplo N°	Indice Inhibitorio (%) en 1,0 μ M
1	101
11	101
13	98
21	100
51	100
52	98

[0425]

Ejemplo de Prueba 2

Actividad inhibitoria in vitro de la fosforilación de MEK intracelular de las células HT-29 de cáncer de colon

500 μ L de una suspensión de células de célula HT-29 de cáncer de colon humano (compradas a American Type Culture Collection (ATCC)) se colocó en una placa de 48 pozos (100.000 células/pozo), y las células se cultivaron durante toda la noche a 37°C en presencia de CO₂ al 5%, tratadas con el compuesto de prueba (250 μ L/pozo) diluidas en serie de solución de 3 veces 3y se cultivaron durante 2 horas. Después de 2 horas, el medio de cultivo que contenía el compuesto de prueba se eliminó, y las células se lisaron con tampón de muestra SDS (100 μ L /pozo) y se calentaron a 95°C durante 5 minutos. A partir de ese momento, las células lisadas con el tampón de muestra SDS se aplicaron a SDS-PAGE, y la proteína se transfirió a la Membrana PVDF Sequi-Blot™ (Bio-Rad) mediante el método de transferencia Western. La membrana PDVF se bloqueó con una solución Block-Ace (Snow Brand Milk Products

246

Co., Ltd) disuelta en solución salina tamponada con fosfato (MP Biochemicals) hasta 5% P/V, y se hizo reaccionar durante toda la noche con MEK1/ 2 anti-fosforilado (Ser217/221) (señalización de célula #9121) diluido 1000 veces con solución salina tamponada con fosfato que contenía Block-Ace al 0,4%. La membrana se lavó con solución salina tamponada con fosfato que contenía Tween 20 al 0,1% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora con anticuerpo policlonal IgG de conejo etiquetado con HRP (Señalización de célula #7074) diluido 1000 veces con solución salina tamponada con fosfato que contenía Block-Ace al 0,4%. La membrana se lavó de la misma manera que antes, luminiscencia química de una proteína MEK1/2 fosforilada etiquetada con el anticuerpo, que fue causado por Reactivo de Detección ECL-plus (Amersham bioscience), se detectó mediante Luminescent Image Analyzer LAS-1000 (FUJIFILM Corporation). Tomando la luminiscencia del grupo de control libre del compuesto de prueba como 100%, se calculó la concentración (valor IC₅₀) del compuesto necesario para inhibir la luminiscencia residual respecto del 50% del grupo de control. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Además, el índice inhibitorio de fosforilación de la proteína MEK1/2 (%) del compuesto de prueba en una concentración del compuesto de 0,5 µM se calculó mediante la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 2-B.

Indice inhibitorio (%) = $(1 - (\text{luminiscencia del compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{luminiscencia del grupo de control} - \text{blanco})) \times 100$

A partir de estos resultados, se ha clarificado que el compuesto de la presente invención inhibe considerablemente la fosforilación de MEK.

[0426]

[Tabla 2]

Ejemplo N°	IC ₅₀ (nM)
3	<300
22	<300
32	<300
49	<300
53	<300
54	<300

[Tabla 2-B]

Ejemplo N°	Indice inhibitorio (%) en 0,5 μ M
3	86
22	83
32	83
49	63
53	79
54	100

[0427]

Ejemplo de Prueba 3

Actividad supresora in vitro del crecimiento de la célula HT-29 de cáncer de colon

100 μ L de una suspensión de células (3.000 células/pozo) de célula HT-29 de cáncer de colon humano (compradas a ATCC) se colocó en una placa de 96 pozos, y las células se cultivaron a 37°C en presencia de CO₂ al 5%. El día siguiente, se añadieron 100 μ L del medio de cultivo que contenía cada compuesto de prueba diluido en una dilución de 2 veces, y las células se cultivaron durante 3 días. El medio de cultivo que contenía el compuesto de prueba se eliminó, y las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (MP Biochemicals). Se añadió una solución de ácido tricloroacético al 50% a la concentración final de 10%(v/v), y la mezcla reposó durante toda la noche a 4°C, por medio de la cual las células se fijaron a la placa. Después, se añadió una solución al 0,4%(p/v) de tintura SRB (disuelta en ácido

acético al 1%) en 50 μ L/pozo, por medio de la cual la proteína de la célula se fijó y se tiñó (Skehan et al., Journal Of National Cancer Institute, vol. 82, páginas 1107-1112, 1990). Las células se lavaron 3 veces con solución de ácido acético al 1% (200 μ L /pozo), y se añadieron 100 μ L de un extracto (10 mM Tris buffer) para extraer la tintura. Se midió la absorbancia en una longitud de onda de absorción de 550 nm, y se midió la cantidad de células como cantidad de proteína. Tomando la cantidad de proteína del grupo de control libre de la solución del compuesto de prueba como 100%, se determinó la proporción de la cantidad de proteína residual de cada grupo de tratamiento y se calculó la concentración del compuesto necesaria para suprimir la cantidad de célula residual respecto del 50% del control (valor IC_{50}). Los resultados se muestran en la Tabla 3. Además, se calculó el índice inhibitorio de proliferación de células (%) del compuesto de prueba en la concentración de compuesto 10 μ M mediante la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 3-B.

Indice inhibitorio (%) = $(1 - (\text{absorbancia del compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{absorbancia del grupo de control} - \text{blanco})) \times 100$

A partir de estos resultados, se ha clarificado que el compuesto de la presente invención suprime considerablemente la proliferación de células de cáncer de colon.

[0428]

[Tabla 3]

<u>Ejemplo N°</u>	<u>IC_{50} (nM)</u>
37	<500
43	<500
44	<500
50	<500

[Tabla 3-B]

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Indice inhibitorio (%) en 10 μM</u>
37	93
43	100
44	93
50	91

[0429]

Ejemplo Experimental 4

Actividad inhibitoria de ERK fosforilado intratumoral en rata portadora de cáncer de células A-375 de melanoma maligno

La célula A-375 de melanoma maligno humano (comprada a ATCC) se transplantó en rata nude de 5 semanas (F344/N Jcl-rnu/rnu hembra (CLEA Japan, Inc.)) en $1,0 \times 10^7$ células mediante inyección subcutánea. Después de 2 - 5 semanas del transplante, se administró en forma oral un compuesto de prueba disuelto en DMSO al 5%, Cremophor al 10%, PEG-400 al 20% y agua destilada al 65% a ratas que poseían un tumor injertado con un volumen de tumor de 200 - 800 mm³ en una dosis de 25 mg/kg de peso corporal. Después de 4 horas de la administración del compuesto de prueba, el tumor se recolectó bajo anestesia éter y el tumor se homogenizó en tampón RIPUn (NP-40 al 1%, deoxicolato de sodio al 0,5%, SDS al 1%, DPBS al 97,5% (GIBCO) con un Grupo de Cócteles Inhibidores de la Proteasa 3 (calbiochem) y Cóctel Inhibidor de la Fosfatasa 2 (Sigma)). La proteína en el lisado se cuantificó utilizando kit de ensayo de Proteína BCA (Thermo), y la cantidad de proteína en el lisado del tumor se ajustó hasta 1,25 μ g/ μ L. Se añadió tampón de muestra 2 $\times$ SDS a la solución de proteína antes mencionada y la mezcla se trató a 95°C durante 5 minutos.

[0430]

A partir de ese momento, se realizó SDS-PAGE y la proteína se transfirió en la Membrana Sequi-Blot™ PVDF (Bio-

Rad) mediante el método de transferencia Western. La membrana se bloqueó con solución de Block-Ace al 5% (p/v) disuelta en solución salina tamponada con fosfato y se hizo reaccionar durante toda la noche con ERK1/2 anti-fosforilado (Thr202/Tyr204) (Señalización de célula #9101) diluido 1000 veces con solución salina tamponada con fosfato que contenía Block-Ace al 0,4% (w/v). La membrana se lavó con solución salina tamponada con fosfato que contenía Tween20 al 0,1% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se hizo reaccionar con anticuerpo policlonal IgG de conejo etiquetado con HRP (Señalización de célula #7074) diluido 1000 veces con solución salina tamponada con fosfato que contenía Block-Ace al 0,4% durante 1 hora a temperatura ambiente. La membrana se lavó de la misma manera que antes, y la proteína ERK1/2 fosforilada etiquetada con anticuerpo se volvió químicamente luminiscente utilizando Reactivo de Detección ECL-plus (Amersham Biosciences), y se detectó con analizador de luminoimagen LAS-1000 (Fuji Film). El índice inhibitorio (%) de la proteína ERK1/2 fosforilada del compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Indice inhibitorio (%) = $(1 - (\text{luminiscencia del compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{luminiscencia del grupo de control} - \text{blanco})) \times 100$

A partir de estos resultados, se ha clarificado que el compuesto de la presente invención inhibe considerablemente la fosforilación in vivo de ERK.

[0431]

[Tabla 4]

Ejemplo N°	Indice inhibitorio (%)
3	71
50	76
53	88

251

[Aplicabilidad Industrial]

[0432]

El compuesto de la presente invención muestra actividad inhibitoria superior sobre Raf. Por ello, se puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades relacionadas con Raf (e.g., cáncer, etc.). Por otra parte, debido a que el compuesto de la presente invención también es superior en expresión de eficacia, farmacocinética, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad y estabilidad, el mismo es útil como medicamento.

[0433]

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente japonesa N° 2008-307581 y 2009-125256, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente por referencia.

252

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y USO DEL MISMO

<130> 091469

<150> JP 2008-307581

<151> 2008-12-02

<150> JP 2009-125256

<151> 2009-05-25

<160> 10

<170> Patente en versión 3.4

<210> 1

<211> 64

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar el gen BRAF humano

<400> 1

aaagaattca ccatggacta caaggacgac gatgacaaga cccccctgc ctcattacct 60

ggct 64

<210> 2

<211> 35

<212> ADN

253

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar el gen BRAF humano

<400> 2

aaaagtcgac tcagtggaca ggaaacgcac catat

35

<210> 3

<211> 29

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar el gen BRAF humano

<400> 3

ggtctagocata cagagaaatc tcgatggag

29

<210> 4

<211> 29

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar el gen BRAF humano

<400> 4

ctccatcgag atttctctgt agctagacc

29

<210> 5

<211> 31

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar el gen GSTP1 humano

<400> 5

atatgctago accatgccgc octacaccgt g 31

<210> 6

<211> 32

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar el gen GSTP1 humano

<400> 6

tataaagctt ctgtttcccg ttgccattga tg 32

<210> 7

<211> 42

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> ADN sintético para el sitio de reconocimiento de
proteasa PreScission

<400> 7

agcttgagg tggactggaa gttctgttcc aggggccct gg 42

<210> 8

<211> 42

<212> ADN

258

<213> Artificial

<220>

<223> ADN sintético para el sitio de reconocimiento de proteasa PreScission

<400> 8

gatcccaggg gccctggaa cagaacttc agtccacctc ca 42

<210> 9

<211> 38

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar el gen MEK1 (K96R) humano

<400> 9

aaaagtcgac atgcccaaga agaagccgac gcccatcc 38

<210> 10

<211> 37

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

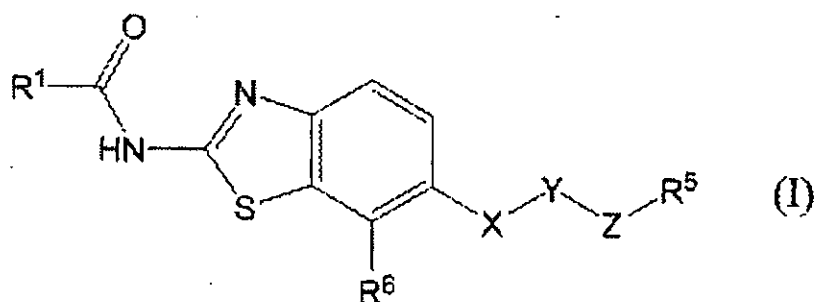
<223> cebador para clonar el gen MEK1 (K96R) humano

<400> 10

ttttgaggcc gcaggggact cgctctttgt tgcttcc 37

Reivindicaciones

1. Un compuesto caracterizado por la fórmula

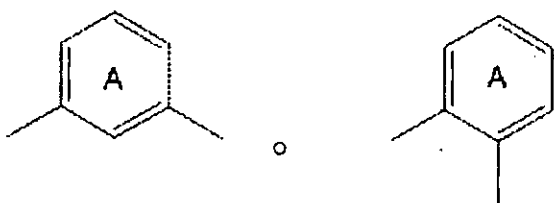


en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente posee sustituyente(s), o un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyente(s);

X es $-O-$ o $-NR^2-$ en donde R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

Y es



en donde el anillo A es un anillo de benceno que además está opcionalmente sustituido;

Z es un grupo representado por

- (1) $-NR^3CO-$,
- (2) $-NR^3CO-W^1-$,
- (3) $-NR^3CO-W^1-O-$,
- (4) $-NR^3CO-W^1-O-W^2-$,
- (5) $-NR^3CO-W^1-S-$,
- (6) $-NR^3CO-W^1-NR^4-$,

- (7) $-\text{NR}^3\text{COO}-$,
 (8) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{CO}-$,
 (9) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$,
 (10) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-$,
 (11) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-\text{O}-$, o
 (12) $-\text{CONR}^3-$

en donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

W^1 y W^2 son cada uno independientemente un grupo alquileno C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo alquenileno C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), un grupo alquinileno C_{2-6} que opcionalmente posee sustituyente(s), o un grupo cicloalquileno C_{3-6} que opcionalmente posee sustituyente(s);

R^5 es un grupo anular de 5 o 6 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s); y

R^6 es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo nitro,
- (4) un grupo hidroxilo,
- (5) un grupo carboxi,
- (6) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (7) un grupo amino,
- (8) un grupo monoalquilamino C_{1-6} ,
- (9) un grupo dialquilamino C_{1-6} , o
- (10) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3

sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno,
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo nitro,
- (iv) un grupo hidroxilo,
- (v) un grupo carboxi,

- (vi) un grupo alcoxí C_{1-6} -carbonilo,
 - (vii) un grupo amino,
 - (viii) un grupo monoalquilamino C_{1-6} , y
 - (ix) un grupo dialquilamino C_{1-6} ,
- o una sal de la misma.

2. El compuesto conforme a la reivindicación 1 caracterizado porque

R^1 es

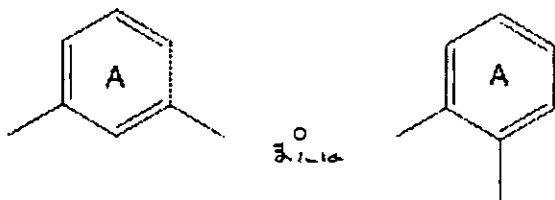
(1) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyente(s),

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente posee sustituyente(s), o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s),

X es $-O-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$,

Y es



en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) alquilo C_{1-6} , y
- (2) un átomo de halógeno,

Z es

- (1) $-NR^3CO-$,
- (2) $-NR^3CO-W^1-$,
- (3) $-NR^3CONR^4-$, o
- (4) $-CONR^3-$

en donde cada símbolo es según lo definido en la reivindicación 1,

R^5 es

(1) un fenilo que opcionalmente posee sustituyente(s), o
(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que opcionalmente posee sustituyente(s), y

R^6 es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo nitro,
- (4) un grupo carboxi,
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (6) un grupo amino,
- (7) un grupo dialquilamino C_{1-6} , o
- (8) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 grupos hidroxí.

3. El compuesto conforme a la reivindicación 2 caracterizado porque R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente posee 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} , o

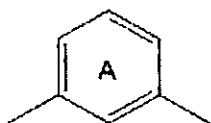
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

4. El compuesto conforme a la reivindicación 2 caracterizado porque

X es -O-.

5. El compuesto conforme a la reivindicación 2 caracterizado porque

Y es



en donde el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

760

- (1) alquilo C_{1-6} , y
- (2) un átomo de halógeno.

6. El compuesto conforme a la reivindicación 2 caracterizado porque

Z es

- (1) $-NHCO-$,
- (2) $-NHCO-W^{lb}-$
en donde W^{lb} es un grupo alquilenos C_{1-6} ,
- (3) $-NHCONH-$, o
- (4) $-CONH-$.

7. El compuesto conforme a la reivindicación 2 caracterizado porque

R^5 es

(1) fenilo que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un alquilo C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) ciano,

(c) un alcoxi C_{1-6} que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) ciano,

(d) cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente posee 1 a 3 ciano, y

(e) alquínilo C_{2-6} , o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que opcionalmente posee 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente posee 1 a 3 átomos de halógeno,

(c) cicloalquilo C₃₋₈, y

(d) fenilo.

8. El compuesto conforme a la reivindicación 2 caracterizado porque

R⁶ es un grupo ciano.

9. 2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida, o una sal de la misma.

10. 2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida.

11. N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

12. N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

13. N-{7-ciano-6-[3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

14. N-{7-ciano-6-[3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

262

15. N-{7-ciano-6-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.
16. N-{7-ciano-6-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.
17. N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.
18. N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.
19. Un profármaco del compuesto de la reivindicación 1.
20. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo.
21. El medicamento de la reivindicación 20, caracterizado porque es un inhibidor de Raf.
22. El medicamento de la reivindicación 20, caracterizado porque es un fármaco profiláctico o terapéutico para cáncer.
23. Un método para inhibir Raf, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo a un mamífero.
24. Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, caracterizado porque comprende administrar una cantidad

efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo a un mamífero.

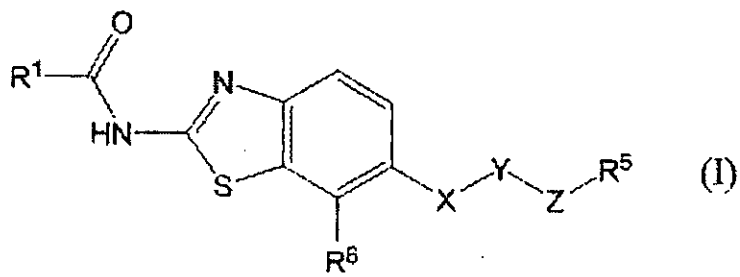
25. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo para la producción de un inhibidor de Raf.

26. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o un profármaco del mismo para la producción de un fármaco profiláctico o terapéutico para cáncer.

Resumen

Se proporciona un derivado heterocíclico condensado que muestra una fuerte actividad inhibitoria de Raf.

Un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es según lo definido en la presente especificación, o una sal de la misma.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)



Applicant's or agent's file reference 091469	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/JP2009/070447	International filing date (day/month/year) 01/12/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/12/2008
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

BENZOTHIAZOLE DERIVATIVES AS ANTICANCER AGENTS

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

266

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/070447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D277/82 C07D417/12 A61K31/428 A61K31/496 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/42012 A1 (BAYER AG [US]; RIEDL BERND [DE]; DUMAS JACQUES [US]; KHIRE UDAY [US];) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application abstract; claims; page 5; examples 11, 45, 90	1-26
Y	WO 2005/019192 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; HOELZEMANN GUENTER [DE]; ACKERMANN KARL-AUGUST) 3 March 2005 (2005-03-03) claims; page 21, lines 28 - 34; compounds 26, 27, 1	1-26
Y	WO 02/44156 A2 (GLAXO GROUP LTD [GB]; GLAXOSMITHKLINE K K [JP]; CHEUNG MUI [US]; HARRI) 6 June 2002 (2002-06-06) cited in the application claims; examples 64, 65, 95, 181, 182	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2010

Date of mailing of the international search report

06/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hanisch, Inken

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2009/070447

267

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0042012	A1	20-07-2000	US	2003181442 A1	25-09-2003
WO 2005019192	A1	03-03-2005	AU	2004266781 A1	03-03-2005
			CA	2533963 A1	03-03-2005
			DE	10334663 A1	10-03-2005
			EP	1651626 A1	03-05-2006
			JP	2007500136 T	11-01-2007
			US	2006241301 A1	26-10-2006
WO 0244156	A2	06-06-2002	AU	3243902 A	11-06-2002
			EP	1341771 A2	10-09-2003
			JP	2004517080 T	10-06-2004

268

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1,
Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5410044
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 15 April 2011 (15.04.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 091469	
International application No. PCT/JP2009/070447	International filing date (day/month/year) 01 December 2009 (01.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address OKANIWA, Masanori c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki 3004293 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
Telephone No.		
Facsimile No.		
E-mail address		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address OKANIWA, Masanori c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
Telephone No.		
Facsimile No.		
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yamakawa Kumiko e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07
---	---

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/TKUGFFZY0

269

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1,
Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5410044
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

15 April 2011 (15.04.2011)

Applicant's or agent's file reference

091469

International application No.

PCT/JP2009/070447

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

01 December 2009 (01.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

TAKAGI, Terufumi
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85,
Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka
5328686
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☐ the name☒ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

TAKAGI, Terufumi
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1,
Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa
2510012
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yamakawa Kumiko

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/TKUGJ3JV0

PCT

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

TAKASHIMA, Hajime
Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1,
Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5410044
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	
Applicant's or agent's file reference 091469	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2009/070447	International filing date (day/month/year) 01 December 2009 (01.12.2009)

Name and Address

State of Nationality	State of Residence
Telephone No.	
Facsimile No.	
E-mail address	

Name and Address

State of Nationality JP	State of Residence JP
Telephone No.	
Facsimile No.	
E-mail address	
☐ Notifications by e-mail authorized	

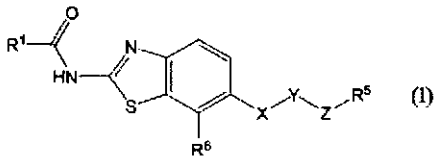
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

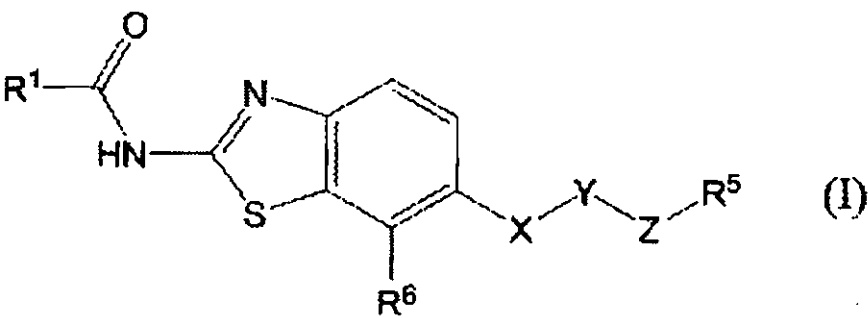
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

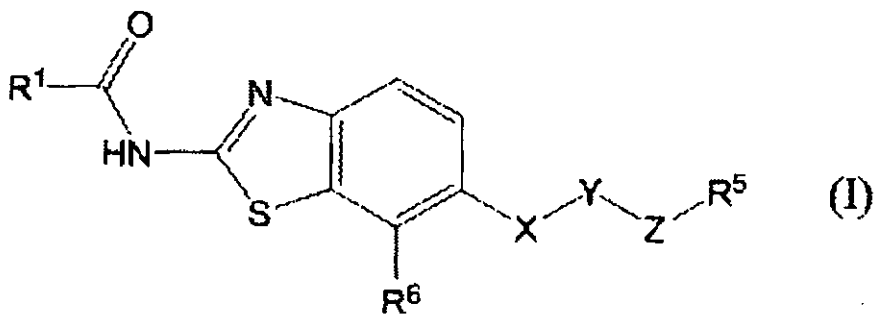
Yamakawa Kumiko

c-mail pt07.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 90 90







SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

135
277Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056700

Bogotá D.C., Junio 13 de 2011 - 16:47:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768420	13/06/2011	38.157.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152-00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 280COLO: 14656-841076-6
~~COLO 18419-841-009-1~~

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 13 de 2011 - 16:47:33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

274

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0060844

Bogotá D.C., Junio 23 de 2011 - 11:08:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768490	23/06/2011	11.996.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO		
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21	CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
					<u>\$14.000.00</u>	

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 280

COLO: 124656-841-076-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 23 de 2011 - 11:08:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

275

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0060863

Bogotá D.C., Junio 23 de 2011 - 11:08:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768490	23/06/2011	11.996.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
				\$361.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

CÓDIGO: 14606-841-076-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 23 de 2011 - 11:08:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

276



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0061497

Bogotá D.C., Junio 24 de 2011 - 12:30:11

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768512	24/06/2011	23.720.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152-00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 280

COLO: 14656 - 841-076-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 24 de 2011 - 12:30:22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

277

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062523

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

COLO: 124656-841-076-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 28 de 2011 - 17:25:32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

278

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062652

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

Código: 14656 - 841-076-6.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 28 de 2011 - 17:25:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

239

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062653

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00
			=====	

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

0000114656 - 841-076-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 28 de 2011 - 17:25:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

280

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062654

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evø: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

COLO: 14656- 841-076-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 28 de 2011 - 17:25:38



No. 11-082152- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:38:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U.

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 082152
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/070447
	Fecha inicio fase nacional	02/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12091

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C) 

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11