



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DVN
N12V

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

07-90239

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

LAS 1,3-TIAZOL-5-CARBOXAMIDAS UTILES COMO AGENTES

QUIMIOTERAPEUTICOS CONTRA EL CANCER

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

DOMICILIO

WEST HAVEN, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

592 (30-05-08)

A13

5.5



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-090239- -00000-0000

Fecha: 2007-09-03 16:31:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 247

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

4/10/2007

SOLICITUD DE:

1

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

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION**

sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 400 Morgan Lane,
West Haven,
Connecticut 06516,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: West Haven,
Connecticut,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

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 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Chih-Yuan CHUANG**2713 South Norfolk Street, Apt. 311,
San Mateo,
California 94403,
Estados Unidos de América3. **Zhenqiu HONG**11A Robert Treat Drive,
Milford,
Connecticut 06460,
Estados Unidos de América5. **Julie A. DIXON**40 Ridgewood Road,
Bethany,
Connecticut 06524,
Estados Unidos de América7. **Charles KREIMAN**49 Boylston Street,
Watertown,
Massachusetts 02472,
Estados Unidos de América2. **Philip WICKENS**9 Michaels Way,
Wallingford,
Connecticut 06492,
Estados Unidos de América4. **Catherine BRENNAN**2 Thorne Ridge Drive,
Durham,
North Carolina 27713,
Estados Unidos de América6. **Harold C. E. KLUENDER**27 Academy Road,
Trumbull,
Connecticut 06611,
Estados Unidos de América8. **Ellalahewage KUMARASINGHE**1310 Aspen Glen Drive,
Hamden,
Connecticut 06518,
Estados Unidos de América

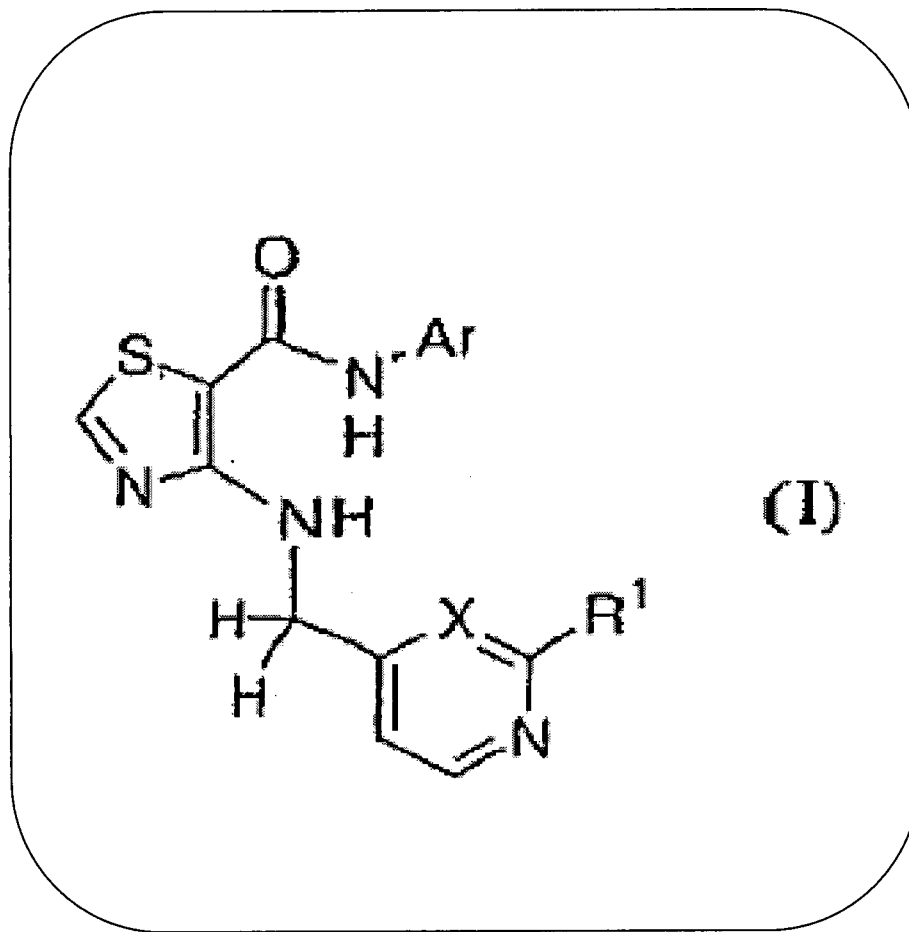
5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2006/006436Publicación Internacional No. WO 2006/096338 A1Fecha: 24 de febrero de 2006Fecha: 14 de septiembre de 2006

6	Título (54) <u>LAS 1,3-TIAZOL-5-CARBOXAMIDAS UTILES COMO AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS CONTRA EL CANCER</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 417/014</u>		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
	SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>4 de marzo de 2005</u>
(31) Número de Solicitud <u>60/658,985</u>			
9	Comprobante de pago No.: <u>07-67,423</u> Fecha: <u>22 de agosto de 2007</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.		
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
☒	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 solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	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



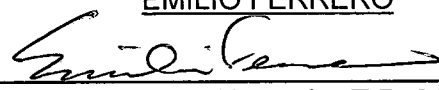
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG



DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/096338 A1

Descripción:

Páginas 102 en el idioma original

Páginas 105 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

400 Morgan Lane
domiciliado (s) en/of West Haven, CT 06516
United States of America

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 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 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,

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.

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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 4a 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 can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, 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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **ELAINE PORTER**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **July 1, 2001 to June 30, 2006**

CERTIFIED

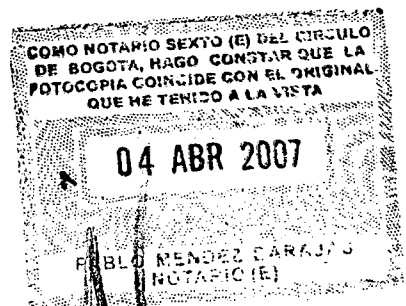
5. at Hartford, Connecticut

6. on **February 5, 2004**

7. by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2004-1177**

9. Seal :



10. Signature

Susan Bysiewicz

Secretary of the State

7

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 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.

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

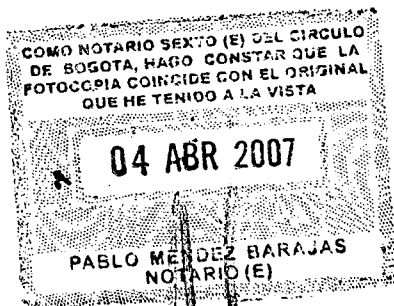
Dado y firmado hoy/Given and signed this 30 January 2004

en/in West Haven, Connecticut, United States of America

por/by Jeffrey M. Greenman

Assistant Secretary of Bayer Pharmaceuticals Corporation

Firma/Signature



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los 30 días del mes de Enero
de 2004 compareció(eron) ante mí,
Jeffrey M. Greenman

Secretario Asistente de Bayer Pharmaceuticals Corporation

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada
Bayer Pharmaceuticals Corporation

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*
1. Certificado de Constitución de Bayer Pharmaceuticals Corporation fechado 14 Nov. 2002;
 2. Resolución de la Junta Directiva fechado 1 Enero, 2003
 3. Consentimiento escrito de fundador único de Bayer Pharmaceuticals Corporation fechado 14 Noviembre 2002, eligiendo la Junta Directiva
2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Bayer Pharmaceuticals Corporation
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de
acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware
Estados Unidos de America

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
400 Morgan Lane, West Haven, Connecticut
06516, Estados Unidos de America

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) Jeffrey M. Greenman
está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad West Haven
Estado Connecticut, Estados Unidos de America
Este 30 Enero de 2004

United States of America
State of Connecticut
County of New Haven
City of West Haven

On this the 30th day of the month of January 2004, before me, Notary Public practicing in this locality, appeared Paul R. Berry, known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, who acknowledged himself to be Vice President, General Counsel and Secretary of Bayer Pharmaceuticals Corporation, and that acting in such capacity and with authorization, he executed the foregoing instrument on behalf of Bayer Pharmaceuticals Corporation for the purposes therein contained.

In witness thereof I set my hand.

Elaine Porter
NOTARY PUBLIC
My Commission Expires

Elaine Porter
Notary Public

My Commission Expires June 30, 2006

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 30th day of January
2004 appeared before me
Jeffrey M. Greenman

Assistant Secretary of Bayer Pharmaceuticals Corporation

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
Bayer Pharmaceuticals Corporation

I certify:

1. That I have seen the following documents:*
- 1) Certificate of Incorporation of Bayer Pharmaceuticals Corporation dated 14 November 2002;
 - 2) Resolution of the Board of Directors dated 1 January 2003;
 - 3) Written Consent of the Sole Incorporator of Bayer Pharmaceuticals Corporation dated 14 November 2002 electing the Board of Directors;

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Bayer Pharmaceuticals Corporation
is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
400 Morgan Lane, West Haven, Connecticut 06516

United States of America

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set
forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Jeffrey M. Greenman
is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City West Haven
State Connecticut, United States of America

This 30th day of January 2004

By:

Paul R. Berry
Vice President, General Counsel and Secretary
of Bayer Pharmaceuticals Corporation

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
day 30th, 2004, HAGO CONSTAR QUE 2004
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

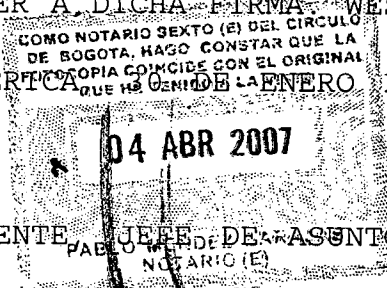
30 ABR 2007

[NOTARIAL SEAL]

TRADUCCIÓN OFICIAL 031/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION EMPRESA DOMICILIADA EN 400 MORGAN LANE, WEST HAVEN, CT 06516, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO EL 30 DE ENERO DE 2004 EN WEST HAVEN, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR JEFFREY M. GREENMAN, SUBSECRETARIO DE BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION. FIRMA: (ILEGIBLE)

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE FECHA 30 DE ENERO DE 2004 POR EL CUAL SE CERTIFICA LA COMPARECENCIA DE JEFFREY M GREENMAN A NOMBRE DE BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION Y PARA CERTIFICAR LA EXISTENCIA LEGAL, EL DOMICILIO DE DICHA EMPRESA Y LA CAPACIDAD DE M. GREENMAN PARA COMPROMETER A DICHA FIRMA. WEST HAVEN, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. 30 DE ENERO DE 2004.

POR: FIRMADO: PAUL R. BERRY, VICE PRESIDENTE, JEFE DE ASUNTOS JURÍDICOS Y SECRETARIO DE BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION.



CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE CONNECTICUT, CONDADO DE NEW HAVEN

CIUDAD DE WEST HAVEN

Hoy 30 de enero de 2004, ante mí, notario público practicante en esta localidad, compareció Paul R. Berry, conocido mío como la persona cuyo nombre aparece escrito en el documento precedente, y quien reconoció ser el vicepresidente, jefe de asuntos jurídicos y secretario de Bayer Pharmaceuticals Corporation y que actuando en calidad de tal y con autorización, firmó el documento precedente a nombre de Bayer Pharmaceuticals Corporation para los objetivos allí contenidos. En testimonio de lo anterior, firmo:

ELAINE PORTER, notario público. Sello: ELAINE PORTER, notario público. Mi cargo vence el 30 de junio de 2006.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por ELAINE PORTER
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO
4. del estado de Connecticut para el período entre el primero de julio de 2001 y el 30 de junio de 2006.

CERTIFICADO

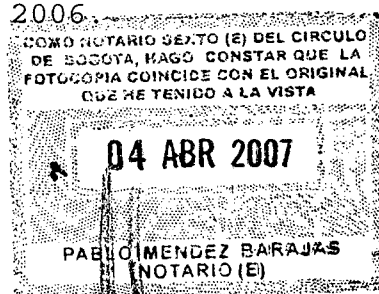
5. en Hartford, Connecticut
6. el 5 de febrero de 2004
7. por Susan Bysiewicz Secretario del estado de Connecticut
8. Número 2004-1177 ✓
9. Sello:

El sello del estado de Connecticut

10. Firma: Susan Bysiewicz, secretario de estado.

COLO-14125-841-001-0; WPCL002G. ID 5326

Bogotá, 16 de febrero de 2004.



Eduardo Calado
 Eduardo Calado Noguera
 TRADUCTOR OFICIAL
 INGLÉS - ESPAÑOL - INGLÉS
 Res. 541 Febrero de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

12974

16 FEB 16 P 12:50

Pablo Menéndez Barajas

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

DOCUMENTO RECIBIDO
LAS FIRMAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) *Pablo Menéndez Barajas*

CONFIRMAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 16 FEB. 2006

CODENOTARIO



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ABR 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/096338 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/006436

(22) International Filing Date:

24 February 2006 (24.02.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/658,985 4 March 2005 (04.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION** [US/US];
400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHUANG, Chih-yuan** [—/US]; 2713 South Norfolk Street, Apt. 311, San Mateo, CA 94403 (US). **WICKENS, Philip** [CA/US]; 9 Michaels Way, Wallingford, CT 06492 (US). **HONG, Zhenqiu** [CN/US]; 11a Robert Treat Drive, Milford, CT 06460 (US). **BRENNAN, Catherine** [US/US]; 2 Thorne Ridge Drive, Durham, NC 27713 (US). **DIXON, Julie, A.** [US/US]; 40 Ridgewood Road, Bethany, CT 06524 (US). **KLUENDER, Harold, C., E.** [US/US]; 27 Academy Road, Trumbull, CT 06611 (US). **KREIMAN, Charles** [US/US]; 49 Boylston Street, Watertown, MA 02472 (US). **KUMARASINGHE, Ellalahewage** [LK/US]; 1310 Aspen Glen Drive, Hamden, CT 06518 (US).

(74) Agents: **GREENMAN, Jeffrey, M.** et al.; Bayer Pharmaceuticals Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

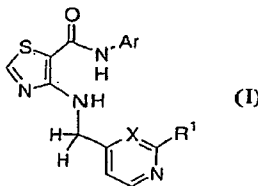
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 1,3-THIAZOLE-5-CARBOXAMIDES USEFUL AS CANCER CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS



(57) Abstract: This invention relates to novel 1, 3- thiazole-5 -carboxamide compounds of formula (I), pharmaceutical compositions containing such compounds, and the use of those compounds or compositions as cancer chemotherapeutic agents.

WO 2006/096338 A1

1,3-Thiazole-5-carboxamides Useful as Cancer Chemotherapeutic Agents

This invention relates to novel 1,3-thiazole-5-carboxamide compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds, and the use of those compounds or compositions as cancer chemotherapeutic agents.

Many disease conditions are known to be associated with deregulated angiogenesis. Among these are retinopathies; chronic inflammatory disorders including arthritis; arteriosclerosis; atherosclerosis; macular degeneration; and neoplastic diseases such as cancer. In recent years, much work has been carried out to find inhibitors of angiogenesis, in hopes of developing treatments for such disorders.

WO 2004/063330 discloses (2-carboxamido)(3-amino)thiophene compounds for the treatment of cancer.

US patent 6,448,277 (Novartis) discloses and claims certain benzamide derivatives for inhibition of VEGF receptor tyrosine kinase, tumor growth, and VEGF-dependent cell proliferation.

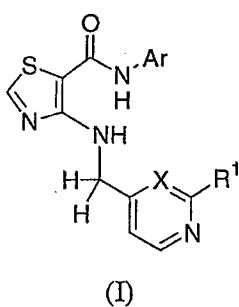
Published PCT application WO 02/066470 (Amgen) broadly discloses heterocycles containing amido and amino substituent groups, for prophylaxis and treatment of angiogenesis-mediated diseases. Published PCT application WO 2004/005279 (Amgen) discloses certain substituted anthranilic amide derivatives for the prophylaxis and treatment of angiogenesis-mediated diseases. Published PCT application WO 2004/007458 (Amgen) relates to substituted 2-alkylamine nicotinic amide derivatives and their uses in treatment of cancer and other disorders.

Published PCT application WO 00/27819 (Schering) discloses certain anthranilic acid amides for treatment of diseases that are triggered by angiogenesis. Published PCT application WO 02/090352 (Schering) relates to selective anthranilamide pyridine amides as inhibitors of VEGFR-2 and VEGFR-3. Published PCT application WO 01/81311 (Schering) relates to substituted benzoic acid amides and use thereof for the inhibition of angiogenesis.

Anthranilamides as angiogenesis inhibitors have been discussed in a series of research papers by scientists at Novartis and Schering. See Manley, et al., J. Med. Chem., 45, 5687-5693 (2002); Furet, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13, 2967-2971 (2003); Manley, et al., Cell. Mol. Biol. Lett., 8, 532-533 (2003); and Manley, et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1697, 17-27 (2004).

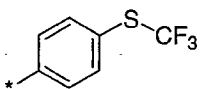
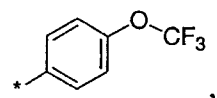
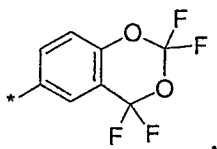
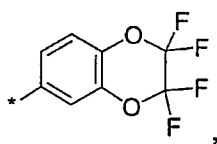
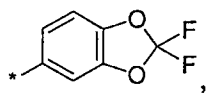
EP-B-832 061 discloses benzamide derivatives and their use as vasopressin antagonists.

The present invention relates to a compound of formula (I)



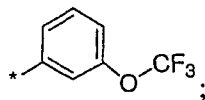
wherein

Ar is selected from the group consisting of



74

and

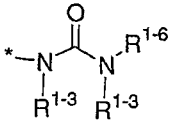
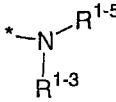
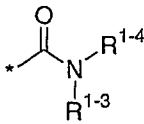
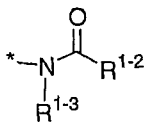


X is CH or N;

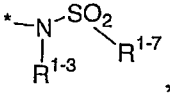
R¹ is selected from the group consisting of

H,

halogen,



and



wherein

R¹⁻² is selected from the group consisting of

H,

(C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl can be substituted with 0, 1, or 2

groups independently selected from

hydroxy,

(C₁-C₄)alkylamino,

(C₁-C₄)acyloxy,

(C₁-C₄)alkoxy, and

15

(C₂-C₄)alkoxy substituted with 0,1 or 2 (C₁-C₄)alkoxy groups,

5- or 6-membered heteroaryl,

and

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,

and

wherein said (C₁-C₄)alkyl is independently optionally substituted with F up to the perfluoro level;

R¹⁻³ is H or (C₁-C₄)alkyl;

R¹⁻⁴, R¹⁻⁵ and R¹⁻⁶ are selected from the group consisting of

H,

indan-5-yl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0,1 or 2 groups selected from the group consisting of

cyano,

halo,

nitro,

(C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl is optionally substituted with 0, 1, or 2 groups selected from

(C₁-C₄)alkylamino,

(C₁-C₄)acyloxy,

(C₁-C₄)alkoxy,

and

(C₂-C₄)alkoxy substituted with up to 0, 1 or 2 (C₁-C₄)alkoxy groups,

(C₃-C₆)cycloalkyl substituted with 0,1 or 2 groups selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and halo,

and

(C₁-C₆)alkyl,

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0 or 1

group selected from the group consisting of

NH₂,

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0, 1, 2 or 3 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

independently optionally substituted with fluorine up
to the perfluoro level,

carboxyl,

(C₁-C₄)alkoxycarbonyl

(C₁-C₄)alkylamino,

aminocarbonyl,

(C₁-C₄)alkylsulfonyl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently

selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl,

halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl independently substituted with

0, 1, 2 or 3 groups selected from the group consisting

of (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, halo, and

nitro

and

heterocyclyl independently substituted with 0, 1, 2 or 3

groups selected from the group consisting of

(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and halo,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0, 1 or 2

OH or halo groups,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally substituted

with F up to the perfluoro level;

17

and

R^{1-3} and R^{1-4} , R^{1-3} and R^{1-5} , and R^{1-3} and R^{1-6} , when attached to the same nitrogen atom, may form, together with the N atom to which they are attached, a 5- or 6-membered saturated heterocyclic ring selected from pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and piperizinyl optionally substituted on N with (C₁-C₄)alkyl,

R^{1-7} is independently selected from the group consisting of
(C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl is substituted with 0, 1 or 2 groups
selected from the group consisting of
(C₁-C₄)alkylamino,
(C₁-C₄)acyloxy,
(C₁-C₄)alkoxy,
and
(C₂-C₄)alkoxy substituted with 0, 1 or 2
(C₁-C₄)alkoxy groups;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also relates to pharmaceutical compositions which comprise a compound of Formula (I) as defined above plus a pharmaceutically acceptable carrier.

In addition, the invention relates to a method of treating cancer comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of Formula (I) as defined above.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds (I) include acid addition salts of mineral acids, carboxylic acids and sulphonic acids, for example salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, toluenesulphonic acid, benzenesulphonic acid, naphthalenedisulphonic acid, acetic acid, propionic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid and benzoic acid.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds (I) also include salts of customary bases, such as for example and preferably alkali metal salts (for example sodium and potassium salts, alkaline earth metal salts (for example calcium and magnesium salts) and ammonium salts derived from ammonia or organic amines having 1 to 16 carbon atoms, such as illustratively and preferably ethylamine, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, dimethylaminoethanol, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dihydroabietylamine, arginine, lysine, ethylenediamine and methylpiperidine.

Solvates for the purposes of the invention are those forms of the compounds that coordinate with solvent molecules to form a complex in the solid or liquid state. Hydrates are a specific form of solvates, where the coordination is with water.

For the purposes of the present invention, the substituents have the following meanings, unless otherwise specified:

The terms “(C₁-C₄)alkyl” and “(C₁-C₆)alkyl” mean a linear or branched saturated carbon group having from about 1 to about 4 C atoms or from about 1 to about 6 C atoms, respectively. Such groups include but are not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and the like.

The term “(C₃-C₆)cycloalkyl” means a saturated carbocyclic ring group having from about 3 to about 6 C atoms. Such groups include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like.

The term “(C₁-C₄)alkoxy” means a linear or branched saturated carbon group having from about 1 to about 4 C atoms, said carbon group being attached to an O atom. The O atom is the point of attachment of the alkoxy substituent to the rest of the molecule. Such groups include but are not limited to methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, and the like.

The term “(C₁-C₄)alkylamino” means an amino group having from one or two (independently selected) (C₁-C₄)alkyl substituents, illustratively representing methylamino,

ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, n-hexylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, *N*-methyl-*N*-n-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-butyl-*N*-methylamino, *N*-ethyl-*N*-n-pentylamino, *N*-n-hexyl-*N*-methylamino and the like.

The term “(C₁-C₄)alkylsulfonyl” means a sulfonyl group having a (C₁-C₄)alkyl substituent, illustratively representing methylsulfonyl, ethyl sulfonyl, isopropylsulfonyl, *t*-butylsulfonyl, and the like.

The term “(C₁-C₄)alkoxycarbonyl” means a (C₁-C₄)alkoxy group bound to the C atom of a carbonyl group [-C(O) -] said group being bound to the rest of the molecule, illustratively representing methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*-propoxycarbonyl, *i*-propoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl, and the like

The term “(C₁-C₄)acyloxy” means a (C₁-C₄) group bound to the C atom of a carboxyl group [-C(O)O-] said group being bound by the oxygen atom to the rest of the molecule illustratively representing formyloxy, acetyloxy (acetoxy), propanoyloxy, butanoyloxy, *t*-butanoyloxy and the like

The term “5- or 6-membered heteroaryl” means, respectively,

- (1) an aromatic ring made of 5 atoms and having 1, 2, 3 or 4 heteroatom(s) each selected independently from O, N, and S, the rest being C atoms, with the proviso that there can be no more than 1 O or S atom in the heteroaryl. This heteroaryl is attached to the core molecule at any available position and is optionally substituted at any available position with the recited substituents. Such groups include pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, thiazole, oxazole, isoxazole, isothiazole, triazole, oxadiazole, thiadiazole, and tetrazole in all their possible isomeric forms;

or

- (2) an aromatic ring made of 6 atoms, 1, 2, or 3 of which are N atoms, the rest being C, where the heterocycle is attached to the core molecule at any available C atom and is optionally substituted at any available C atom with the recited substituents. Such groups include pyridine, pyrimidine, pyridazine and triazine in all their possible isomeric forms.

The term "heterocyclyl" means a 5- or 6- membered saturated or partially saturated heterocyclic ring containing 1-2 heteroatoms selected from O, S or N, the remaining atoms being made up of C atoms, with the proviso that when there are 2 O atoms they must be nonadjacent. This heterocycle is attached to the core molecule at any available C or N atom and is optionally substituted at any available C or N atom with the recited substituents. Such groups include pyrrolidine, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyrano, piperizinyl, imidazolynyl, pyrazolynyl, morpholynyl, thiomorpholynyl and the like in all their possible isomeric forms.

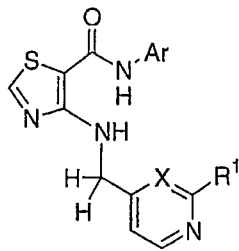
The terms "halogen" and "halo" mean Cl, Br, F and I, where Cl, Br and F are preferred.

A * symbol next to a bond denotes the point of attachment in the molecule.

The compounds of this invention may contain one or more asymmetric centers, depending upon the location and nature of the various substituents desired. Asymmetric carbon atoms may be present in the (*R*) or (*S*) configuration. It is intended that all possible stereoisomers (including enantiomers and diastereomers) are included within the scope of the present invention. Preferred compounds are those with the absolute configuration of the compound of this invention which exhibits the more desirable biological activity. Separated, pure or partially purified stereoisomers or racemic mixtures of the compounds of this invention are also included within the scope of the present invention. The purification of said isomers and the separation of said stereoisomeric mixtures can be accomplished by standard techniques known in the art.

In another embodiment, the invention relates to a compound of Formula (I)

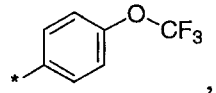
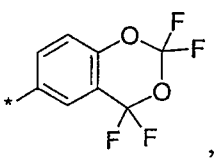
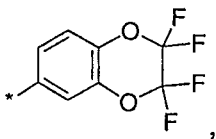
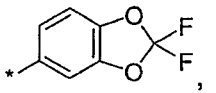
21



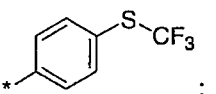
(I)

wherein

Ar is selected from the group consisting of

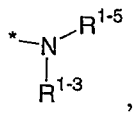


and

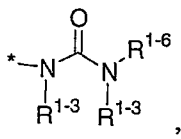


X is CH;

R¹ is selected from the group consisting of



and



wherein

22

R¹⁻³ is H or (C₁-C₄)alkyl,

R¹⁻⁵ and R¹⁻⁶ are selected from the group consisting of

H,

indan-5-yl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently selected

from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, halo, nitro,

(C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0,1 or 2 groups

selected from the group consisting of

cyano,

halo,

nitro,

(C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl is optionally substituted

with 0, 1, or 2 groups selected from

(C₁-C₄)alkylamino,

(C₁-C₄)acyloxy,

(C₁-C₄)alkoxy,

and

(C₂-C₄)alkoxy substituted with up to 0, 1 or 2 (C₁-C₄)alkoxy

groups;

(C₃-C₆)cycloalkyl substituted with 0,1 or 2 groups selected from the

group consisting of (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and

halo;

and

(C₁-C₆)alkyl,

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0 or 1

group selected from the group consisting of

NH₂,

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0,1, 2 or 3 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

23

independently optionally substituted with fluorine up
to the perfluoro level,

carboxyl,

(C₁-C₄)alkoxycarbonyl

(C₁-C₄)alkylamino,

aminocarbonyl,

(C₁-C₄)alkylsulfonyl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently

selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl,

halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl independently substituted with

0, 1, 2 or 3 groups selected from the group consisting

of (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, halo, and

nitro

and

heterocyclyl is independently substituted with 0, 1, 2 or 3

groups selected from the group consisting of

(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and halo,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0, 1 or 2

OH or halo groups,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally substituted

with F up to the perfluoro level;

and

R¹⁻³ and R¹⁻⁵, and R¹⁻³ and R¹⁻⁶, when attached to the same nitrogen atom,

may form, together with the N atom to which they are attached, a 5-

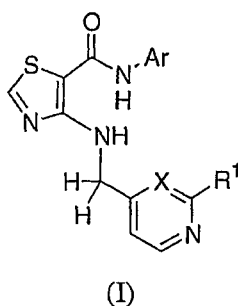
or 6-membered saturated heterocyclic ring selected from

pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and piperizinyl

optionally substituted on N with (C₁-C₄)alkyl;

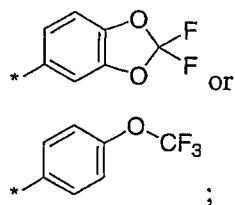
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates to a compound of Formula (I)



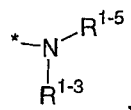
wherein

Ar is

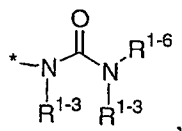


X is CH;

R¹ is selected from



and



wherein

R¹⁻³ is H,

R¹⁻⁵ is (C₁-C₆)alkyl,

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0 or 1

group selected from

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0, 1, or 2 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

25

independently optionally substituted with fluorine up
to the perfluoro level,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0, 1 or 2
OH or halo groups,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally substituted
with F up to the perfluoro level;

R¹⁻⁶ is selected from the group

H,

and

(C₁-C₆)alkyl,

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with
0 or 1 group selected from

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0, 1, 2 or 3 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

independently optionally substituted with
fluorine up to the perfluoro level,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0, 1 or 2
OH or halo groups,

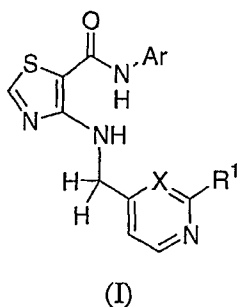
and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally substituted
with F up to the perfluoro level;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

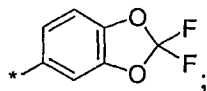
In another embodiment, the invention relates to a compound of Formula (I)

26



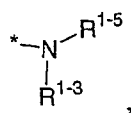
wherein

Ar is

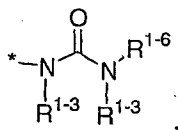


X is CH;

R¹ is selected from



and



wherein

R¹⁻³ is H,

R¹⁻⁵ is methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl,

and

wherein said methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl is independently substituted with 0, 1 or 2 OH, chloro or fluoro,

and

wherein said methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl is independently optionally substituted with F up to the perfluoro level;

R¹⁻⁶ is selected from the group

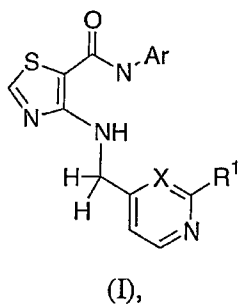
27

H,
and
methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl,
and
wherein said methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl, is independently substituted with 0, 1 or 2 OH, chloro or fluoro,
and
wherein said methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl, is independently optionally substituted with F up to the perfluoro level;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

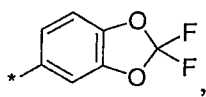
General Methods of Preparation

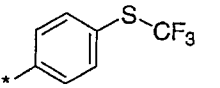
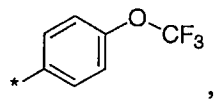
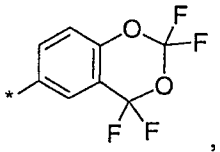
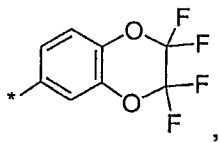
Compounds of Formula (I) may be prepared by synthetic procedures known to those skilled in the art or by methods analogous thereto. These methods are summarized below in Reaction Scheme 1, where



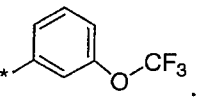
wherein Ar is

Ar is selected from





and

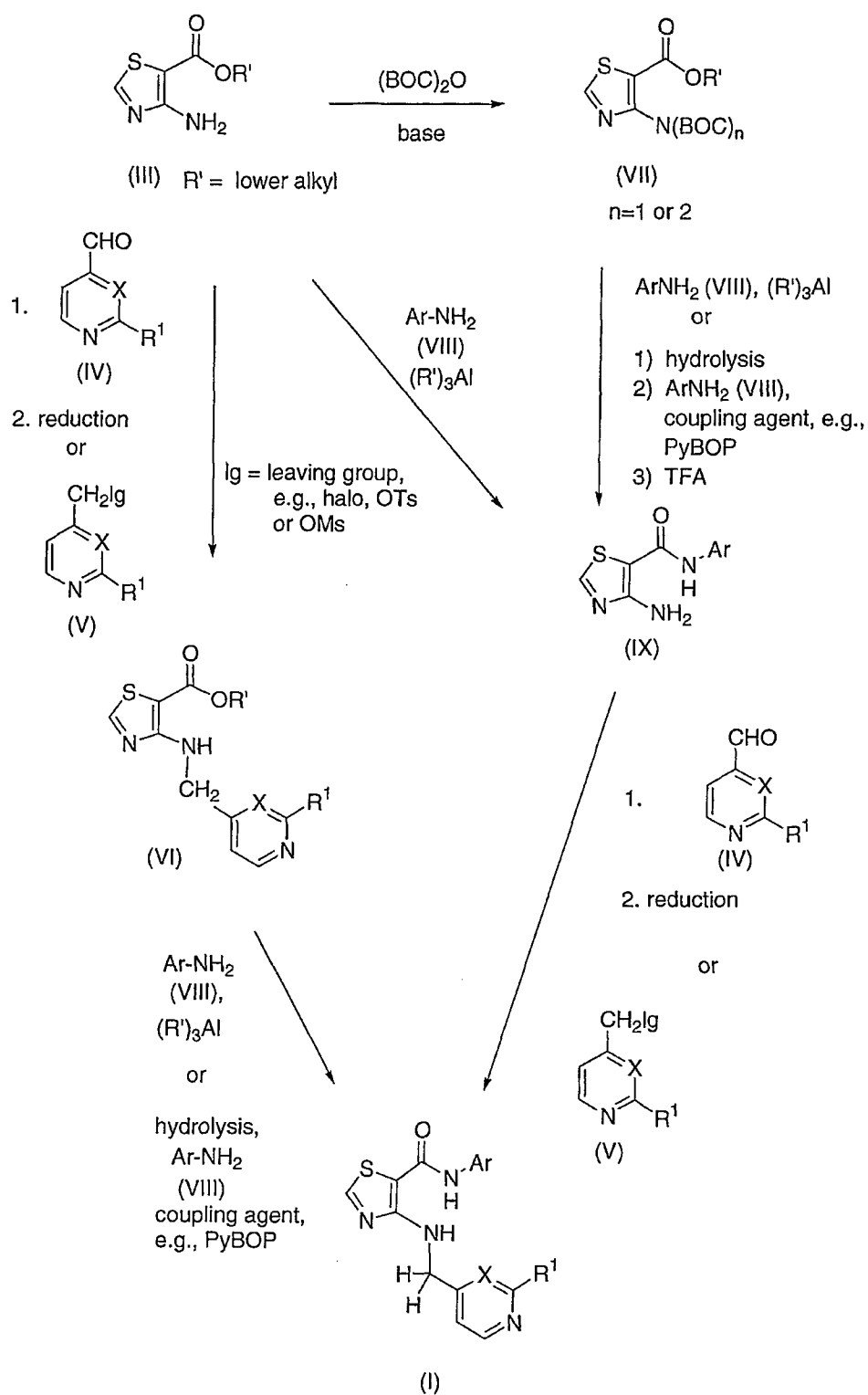


Unless otherwise specifically defined, R¹ and X have the same meanings as defined hereinabove.

The compounds of Formula (I) are generally prepared utilizing the compounds of Formula (III), (IV), (V) and (VIII) as starting materials.

29

Reaction Scheme 1



30

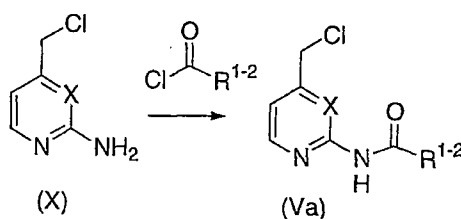
As illustrated in Reaction Scheme 1, two general synthetic routes can be used to prepare the compounds of Formula (I).

In one route, the amino group of the compound of Formula (III) is subjected to either reductive amination using a pyridine or pyrimidine carboxaldehyde of Formula (IV) and a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride, or to direct N-alkylation using a pyridine or pyrimidine methyl halide, tosylate or mesylate of Formula (V) and an optional base such as pyridine or K_2CO_3 , or a catalyst such as sodium iodide. The product formed, Formula (VI), is then allowed to react with an aromatic amine of Formula (VIII) in the presence of a coupling agent such as $(R')_3Al$ (where R' = lower alkyl) giving the compound of Formula (I), or alternatively, the ester of Formula (VI) is hydrolyzed to the acid which is then coupled to the amine (VIII) using a coupling agent such as PyBOP.

In the second route, the compound of Formula (III) is converted to the aminoamide of Formula (IX) either directly by reaction with an aromatic amine of Formula (VIII) as described above, or by first protecting the amino function, e.g., as a BOC derivative (VII), and subsequent coupling with (VIII), either directly with $(R')_3Al$, or via hydrolysis, and then coupling in the presence of PyBOP, followed by deprotection. The Formula (IX) compound is then converted to the Formula (I) compound using either the reductive amination method or direct N-alkylation as described above for preparation of (VI).

Starting materials of Formulae (IV), (V) and (VIII) are commercially available (e.g., Lanxess, Germany) or may be prepared by standard means well known in the art, or as described in Reaction Schemes 2-9. The preparation of starting material of Formula (III), where R'' is methyl, is described below in step 1 of Intermediate A.

Reaction Scheme 2

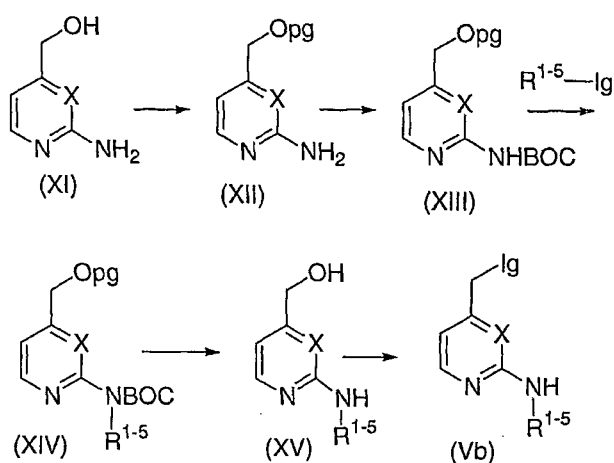


Compounds of Formula (Va),

31

[Formula (V) where R^1 is $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{*}-\text{N}-\text{H} \end{array}$ and lg is Cl], may be prepared as shown in Reaction Scheme 2 by reaction of an acid chloride with a chloromethyl heteroarylamine of Formula (X), generally in the presence of a base such as triethylamine.

Reaction Scheme 3



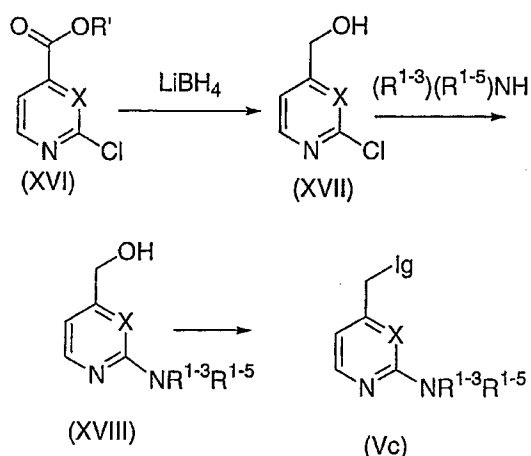
pg = protecting group, e.g., BOC

lg = leaving group, e.g., halo, MsO, etc.

Compounds of Formula (Vb) [Formula (V) where R^1 is $\begin{array}{c} \text{*}-\text{N}-\text{R}^{1-5} \\ \text{H} \end{array}$], can be prepared as shown in Reaction Scheme 3 from hydroxymethylheteroaryl amines of Formula (XI). Protection of the alcohol and conversion to the BOC-derivative of Formula (XIII) is followed by N-alkylation to give the intermediate of Formula (XIV). Deprotection of the alcohol and amine, followed by conversion of the hydroxy group to a leaving group, (for example, using SOCl_2 , when lg is Cl) gives the intermediate of Formula (Vb).

32

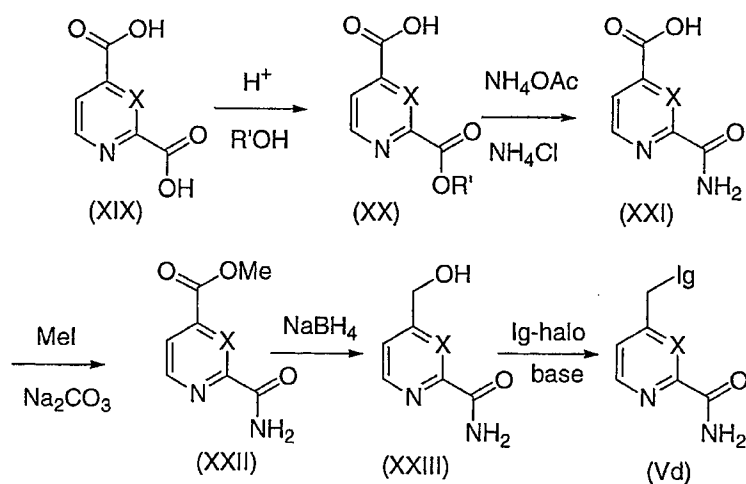
Reaction Scheme 4

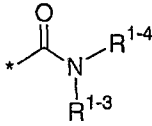
 R^1 = lower alkyl

Ig = leaving group, e.g., halo, MsO

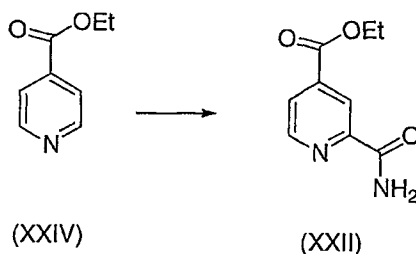
Compounds of Formula (Vc) [Formula (V) where R^1 is $\begin{matrix} *-\text{N}-\text{R}^{1-5} \\ | \\ \text{R}^{1-3} \end{matrix}$] can be prepared by the route illustrated in Reaction Scheme 4. The chloroheteroarylcarboxylic acid derivative of Formula (XVI) is reduced to the chloroheteroaryl alcohol of Formula (XVII) with a standard reagent such as lithium borohydride. Reaction of the chloro compound with an amine of Formula $(\text{R}^{1-3})(\text{R}^{1-5})\text{NH}$ gives the intermediate alcohol of Formula (XVIII). Conversion of this alcohol to a leaving group, e.g. mesylate, completes the synthesis of the compound of Formula (Vc).

Reaction Scheme 5



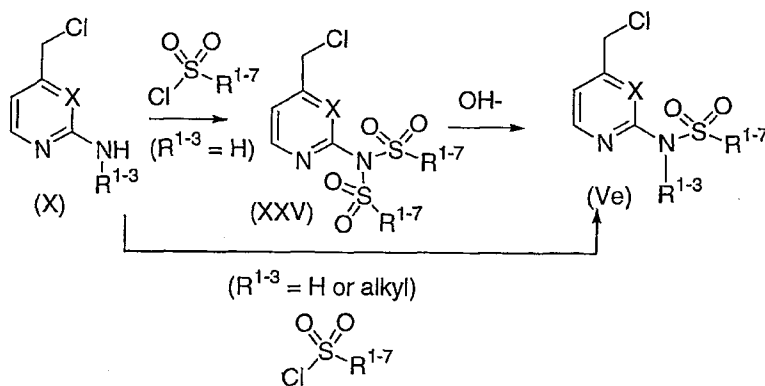
Compounds of Formula (Vd) [Formula (V) where R^1 is , can be prepared as shown in Reaction Scheme 5 from the dicarboxylic acid of Formula (XIX) by conversion through the half acid ester (XX) to the acid amide of Formula (XXI). Esterification of (XXI) provides (XXII) which can be reduced with sodium borohydride to the alcohol (XXIII) and then converted to the Formula (Vd) compound, using for example MsCl and a base such as triethylamine.

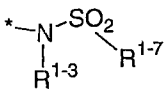
Reaction Scheme 6



An alternate method of preparing the pyridine amide ester of Formula (XXII) is via the Minisci reaction shown in Reaction Scheme 6 in which the pyridine carboxylic acid ester is stirred in formamide with cooling to 10 °C in the presence of an equivalent of concentrated H_2SO_4 , $FeSO_4$ and H_2O_2 .

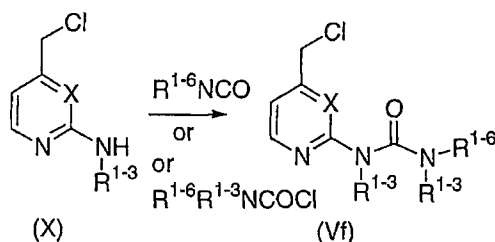
Reaction Scheme 7

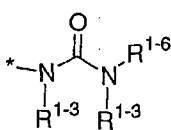


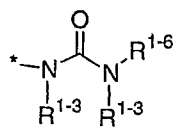
Compounds of Formula (Ve) [Formula (V) where R^1 is , can be prepared by the route shown in Reaction Scheme 7. Starting from the intermediate of Formula (X), the sulfonamide (Ve) may be prepared in a manner analogous to that described for Formula (Va), by reaction of (X) with a sulfonyl chloride in the presence of

a base. The bis-sulfonylated compound (XXV), if formed, may be converted to (Ve) if necessary, by reaction with aqueous base.

Reaction Scheme 8



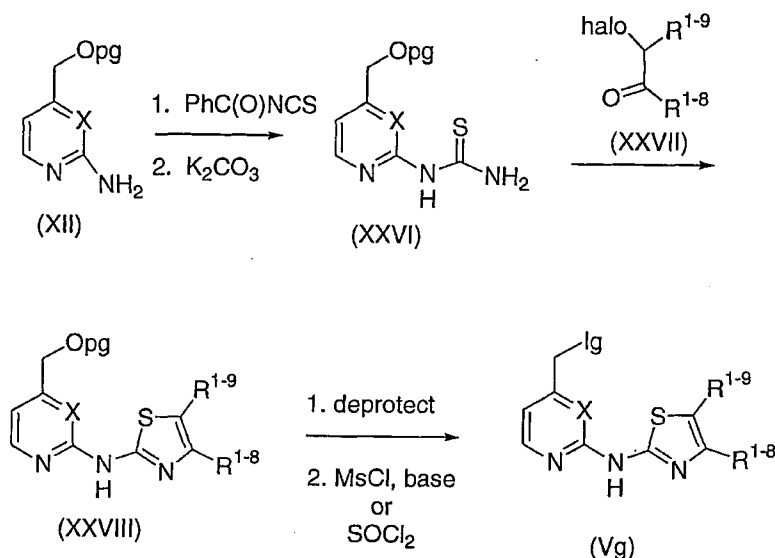
Compounds of Formula (Vf) [Formula (V) where R¹ is ] can be prepared by the route shown in Reaction Scheme 8. In the case that the R¹⁻³ on the right is H, the intermediate of Formula (X) is allowed to react with an isocyanate of Formula R¹⁻⁶NCO in an aprotic solvent such as dichloromethane. In the case that the R¹⁻³ on the right is alkyl, or that R¹⁻³ and R¹⁻⁶ are combined in a cyclic structure, the intermediate of Formula (X) is allowed to react with a carbamoyl chloride Formula R¹⁻⁶R¹⁻³NCOCl in an aprotic solvent such as dichloromethane in the presence of a base such as triethylamine or potassium carbonate. The use of a starting material of Formula (X) in which the R¹⁻³ on the left is alkyl results in the preparation of a urea of structure Vf where R¹ is



in which the R¹⁻³ group on the left is alkyl. In the case that both R¹⁻³ on the right and R¹⁻⁶ are H, benzoyl isocyanate is reacted with the intermediate of Formula (X) to give a protected urea of Formula (Vf). The benzoyl group is removed from the final molecule after combining Vf with the core molecule. In the cases that the isocyanate of Formula R¹⁻⁶NCO is not commercially available (and R¹⁻³ is H), it can conveniently be prepared by treatment of the amine of Formula R¹⁻⁶NH₂, wherein R¹⁻⁶ is aryl or heteroaryl, with phosgene, diphosgene or triphosgene in a suitable solvent such as ethyl acetate. When R¹⁻⁶ is alkyl or substituted alkyl, the preferred method is to treat the corresponding alkyl halide or dialkyl sulfate with inorganic cyanates. These methods, as well as others, are well known to those skilled in the art and examples are described in S. R. Sandler and W. Karo "Organic Functional Group Preparations," vol 12, 2nd ed., p 364-375, 1983, Academic Press and references cited therein.

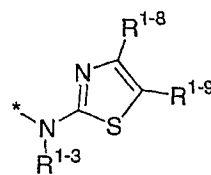
In the cases that the carbamoyl chloride of Formula $R^{1-6}R^{1-3}NCOCl$ is not commercially available, it can conveniently be prepared by treatment of the amine of Formula $R^{1-6}R^{1-3}NH$ with phosgene, diphosgene or triphosgene in a suitable solvent such as dichloromethane at 0-4 °C. Optionally, the N-benzyl protected amine of Formula $R^{1-6}R^{1-3}NCH_2(C_6H_5)$ can be reacted with triphosgene as described by M.G. Banwell, et al, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 613-616.

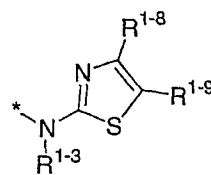
Reaction Scheme 9



lg = leaving group, e.g., halo or MsO etc.

pg = protecting group

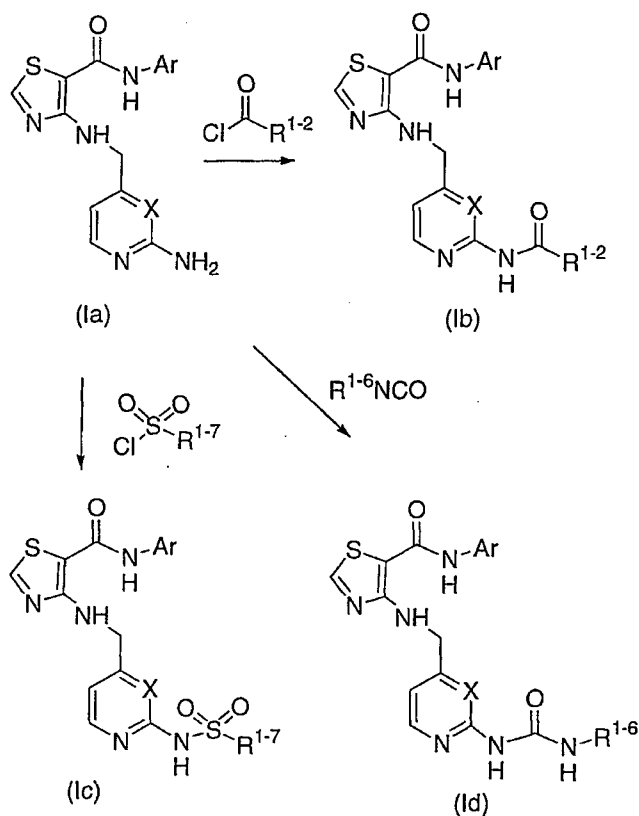


Compounds of Formula (Vg) [Formula (V) where R^1 is ] can be prepared by the route shown in Reaction Scheme 9. The intermediate of Formula (XII), prepared as in Reaction Scheme 3, is allowed to react with benzoyl isothiocyanate, followed by a base such as potassium carbonate, to form the thiourea intermediate of Formula (XXVI). This thiourea (XXVI) is then allowed to react with a 2-haloketone of Formula (XXVII) in the presence of a base, to form the thiazole intermediate of Formula (XXVIII). Deprotection and conversion of the alcohol to a leaving group, e.g. mesylate, completes the synthesis of the intermediate of Formula (Vg).

36

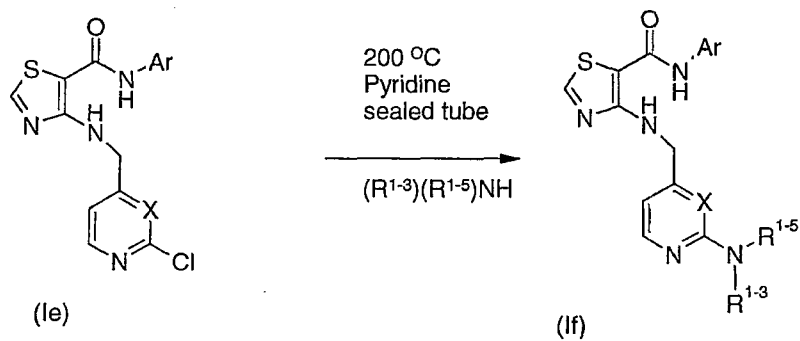
A variety of compounds of Formula (I) can be prepared by elaboration of compounds, also of Formula (I), prepared by the above schemes. These elaboration methods are illustrated below in Reaction Schemes 10-13.

Reaction Scheme 10



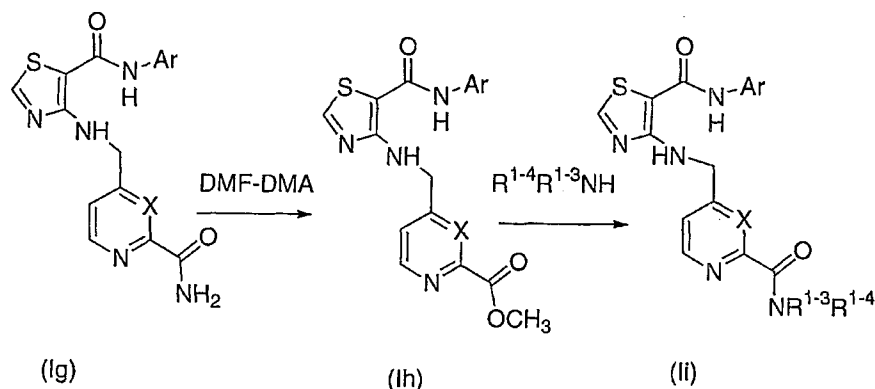
For example, the amino compound of Formula (Ia) can be converted to the amide compound of Formula (Ib), the sulfonamide of Formula (Ic) or the urea of Formula (Id) as shown in Reaction Scheme 10, by reaction with an acid chloride, sulfonyl chloride or isocyanate, respectively.

Reaction Scheme 11



Additionally, the chloro compound of Formula (Ie) can be converted to the substituted amino compound of Formula (If) by reaction with an amine and a base such as pyridine in a sealed tube at elevated temperatures.

Reaction Scheme 12



Esters of Formula (Ih) and substituted amides of Formula (Ii) may be prepared from the unsubstituted amide of Formula (Ig) by the sequence illustrated in Reaction Scheme 12. Reaction of the amide (Ig) with dimethylformamide-dimethylacetal in methanol provides the ester of Formula (Ih); reaction of the ester with a substituted amine gives the amide of Formula (Ii).

Generally, a desired salt of a compound of this invention can be prepared in situ during the final isolation and purification of a compound by means well known in the art. Or, a desired salt can be prepared by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. These methods are conventional and would be readily apparent to one skilled in the art.

Additionally, sensitive or reactive groups on the compound of this invention may need to be protected and deprotected during any of the above methods. Protecting groups in general may be added and removed by conventional methods well known in the art (see, for example, T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)).

By using the above illustrated general schemes and choosing the appropriate starting materials the compounds of the invention may be prepared. To further illustrate

the invention, the following specific examples are provided, but are not meant to limit the scope of the invention in any way.

A. Examples**Abbreviations and Acronyms**

When the following abbreviations are used throughout the disclosure, they have the following meaning:

bm	broad multiplet
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl
bp	boiling point
bs	broad singlet
bt	broad triplet
CD ₃ CN	acetonitrile- <i>d</i> ₃
CD ₃ OD	methanol- <i>d</i> ₄
Celite®	registered trademark of Celite Corp. brand of diatomaceous earth
d	doublet
DMSO- <i>d</i> ₆	dimethylsulfoxide- <i>d</i> ₆
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
EtOAc	ethyl acetate
h	hour(s)
¹ H NMR	proton nuclear magnetic resonance
HPLC	high performance liquid chromatography
LCMS	liquid chromatography / mass spectroscopy
min	minute(s)
mL	milliliter(s)
Ms	methanesulfonyl
<i>m/z</i>	mass to charge ratio
PyBOP	benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate
rt	room temperature
RT	retention time (HPLC or LCMS)
s	singlet
t	triplet
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

TLC thin layer chromatography
Ts *p*-toluenesulfonyl

General Analytical Procedures

The structure of representative compounds of this invention were confirmed using the following procedures.

Electron impact mass spectra (EI-MS) were obtained with a Hewlett Packard 5989A mass spectrometer equipped with a Hewlett Packard 5890 Gas Chromatograph with a J & W DB-5 column (0.25 μ M coating; 30 m x 0.25 mm). The ion source is maintained at 250 °C and spectra were scanned from 50-800 amu at 2 sec per scan.

High pressure liquid chromatography-electrospray mass spectra (LC-MS) were obtained using either a:

(A) Hewlett-Packard 1100 HPLC equipped with a quaternary pump, a variable wavelength detector set at 254 nm, a YMC pro C-18 column (2 x 23 mm, 120A), and a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer with electrospray ionization. Spectra were scanned from 120-1200 amu using a variable ion time according to the number of ions in the source. The eluents were A: 2% acetonitrile in water with 0.02% TFA and B: 2% water in acetonitrile with 0.018% TFA. Gradient elution from 10% B to 95% over 3.5 min at a flowrate of 1.0 mL/min is used with an initial hold of 0.5 min and a final hold at 95% B of 0.5 min. Total run time is 6.5 min.

or

(B) Gilson HPLC system equipped with two Gilson 306 pumps, a Gilson 215 Autosampler, a Gilson diode array detector, a YMC Pro C-18 column (2 x 23 mm, 120 A), and a Micromass LCZ single quadrupole mass spectrometer with z-spray electrospray ionization. Spectra were scanned from 120-800 amu over 1.5 seconds. ELSD (Evaporative Light Scattering Detector) data is also acquired as an analog channel. The eluents were A: 2% acetonitrile in water with 0.02% TFA and B: 2% water in acetonitrile with 0.018% TFA. Gradient elution from 10% B to 90% over 3.5 min at a flowrate of 1.5 mL/min is used with an initial hold of 0.5 min and a final hold at 90% B of 0.5 min. Total run time is 4.8 min. An extra switching valve is used for column switching and regeneration.

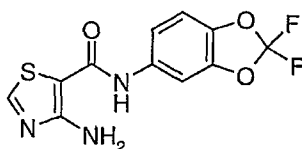
Routine one-dimensional NMR spectroscopy is performed on 400 MHz Varian Mercury-plus spectrometers. The samples were dissolved in deuterated solvents obtained

from Cambridge Isotope Labs, and transferred to 5 mm ID Wilmad NMR tubes. The spectra were acquired at 293 K. The chemical shifts were recorded on the ppm scale and were referenced to the appropriate solvent signals, such as 2.49 ppm for DMSO-*d*₆, 1.93 ppm for CD₃CN, 3.30 ppm for CD₃OD 5.32 ppm for CD₂Cl₂ and 7.26 ppm for CDCl₃ for ¹H spectra.

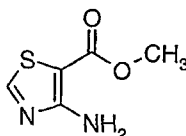
Preparation of Intermediates

Intermediate A

Preparation of 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



Step 1: Preparation of methyl 4-amino-1,3-thiazole-5-carboxylate



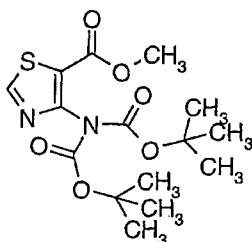
This material was prepared using the general procedure of Baldwin, John J.; Engelhardt, Edward L.; Hirschmann, Ralph; Ponticello, Gerald S.; Atkinson, Joseph G.; Wasson, Burton K.; Sweet, Charles S.; Scriabine, Alexander. Heterocyclic analogs of the antihypertensive β -adrenergic blocking agent (S)-2-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine. *Journal of Medicinal Chemistry* (1980), 23(1), 65-70, which is hereby incorporated by reference, as follows: A mixture of methyl 4-amino-2-(methylthio)-1,3-thiazole-5-carboxylate (2.55 g, 12.5 mmol) in methanol (50 mL) was stirred with warming until all material was dissolved and then allowed to cool to ambient temperature before zinc dust (4.90 g, 75 mmol) was added. A 3 N hydrochloric acid solution in methanol was prepared by cautiously adding the appropriate quantity of concentrated aqueous HCl to methanol. The reaction flask with a rapidly stirred suspension of zinc and starting material in methanol was continuously flushed with nitrogen as 2.5 mL portions of the HCl solution were added at 10-minute intervals. During this addition, rapid evolution of gas ensued which was passed from the reaction flask into a bubbler of bleach to capture evolved methanethiol. Periodic HPLC analysis

42

indicated that 1.5 h after the last of ten portions of HCl was added, most of the starting material was gone. The reaction mixture was slowly poured into a rapidly stirred suspension of Celite® in 200 mL saturated aqueous sodium carbonate. The resulting mixture was filtered and the solids were rinsed with minimal methanol. Water (100 mL) was added to the filtrate that was then extracted three times with dichloromethane. Combined extracts were washed with saturated brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield technical grade title compound (684 mg, 34%) which appeared reasonably pure by NMR and HPLC analysis and was used directly in the next reaction.

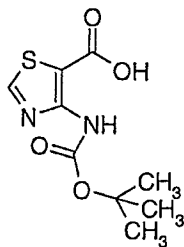
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (s, 1H), 7.00 (bs, 2H) and 3.72 ppm (s, 3H); HPLC RT (min) 1.43.

Step 2: Preparation of methyl 4-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazole-5-carboxylate



A slurry of methyl 4-amino-1,3-thiazole-5-carboxylate (2.83 g, 17.9 mmol, technical grade) in dichloromethane (65 mL) was stirred under nitrogen in a 500 mL flask as di-*tert*-butyl dicarbonate (8.40 g, 38.5 mmol) was added, followed by dichloromethane (5 mL), followed by *N,N*-dimethylpyridin-4-amine (218 mg, 1.8 mmol), at which point all materials quickly dissolved to give a yellow solution. After stirring 27.5 h the solution was loaded directly onto a 120 g silica gel column which had been equilibrated with hexane. Products were eluted with a gradient from 0-40 % ethyl acetate in hexane at 70 mL/min. Fractions containing the title compound, which eluted at 22-40%, were evaporated to yield 3.48 g (54%) of pure material as a white solid and 0.53 g (8%) mixed fractions. In separate experiments when purified methyl 4-amino-1,3-thiazole-5-carboxylate was used, the yield was as high as 88%.

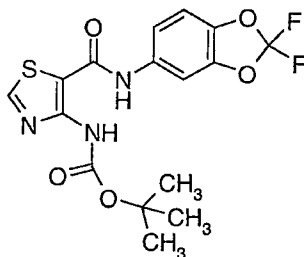
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 3.80 (s, 3H) and 1.35 ppm (s, 18H); HPLC RT (min) 3.13.

Step 3: Preparation of 4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

A solution of methyl 4-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazole-5-carboxylate (3.88 g, 10.8 mmol) in ethanol (100 mL) plus tetrahydrofuran (50 mL) was stirred under nitrogen as aqueous 1 N sodium hydroxide (100 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 3 h, cooled to ambient temperature and then evaporated in vacuo. The residue was mixed with 1M aqueous monobasic potassium phosphate (400 mL) and stirred rapidly as the pH was adjusted to 5.0 by slow addition of 2 N aqueous HCl. The product was extracted with six 300 mL portions of dichloromethane then the aqueous phase was saturated by addition of solid sodium chloride and extracted three more times with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo, and then toluene was added to the residue which was evaporated again to yield 2.54 g (96%) of pure dry product ready for the next step.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.3 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) and 1.47 ppm (s, 9H);

HPLC RT (min) 2.02.

Step 4: Preparation of *tert*-butyl (5-[[2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl]amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl)carbamate

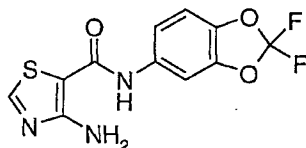
A solution of 4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (200 mg, 0.82 mmol), 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amine (170 mg, 0.98 mmol), triethylamine (0.34 mL, 2.46 mmol) and (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP, 511 mg, 0.98 mmol) in anhydrous dimethylformamide (2 mL) was stirred at 60 °C for 22 h under nitrogen and then cooled.

44

The resulting solution was diluted with ethyl acetate and washed with water and then saturated brine. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo. The resulting residue was chromatographed on 60 mL of silica gel using dichloromethane to charge the crude product to the top of the column and a gradient from 30 – 100% ethyl acetate in hexane was used to elute the products. Fractions containing the title compound were combined and evaporated to yield 254 mg of product, determined to be about 95% pure by NMR and HPLC. This was used directly in the next step.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, meta coupling, 7.3-7.36 (dd, 2H) and 1.38 ppm (s, 9H); HPLC RT (min) 3.51.

Step 5: Preparation of 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

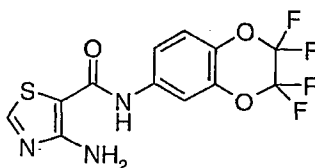


A solution of *tert*-butyl (5-{[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]carbonyl}-1,3-thiazol-4-yl)carbamate (242 mg, 0.61 mmol) in dichloromethane (20 mL) plus trifluoroacetic acid (2 mL) was stirred under nitrogen for 1.75 h and evaporated in vacuo. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous phase was back extracted with dichloromethane and the combined extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to yield 150 mg (83%) of the title compound as an off white solid which appeared to be about 90% pure by NMR and LCMS.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, meta coupling), 7.3-7.34 (dd, 2H) and 7.06 ppm (bs, 2H); ES-MS m/z 300.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 2.91.

Intermediate B

Preparation of 4-amino-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



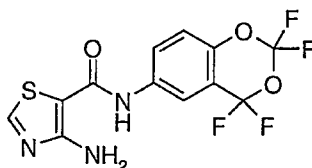
15

This intermediate was prepared by using the method described above for the preparation of Intermediate A but using 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amine rather than 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amine in Step 4. The pure product was characterized by NMR spectroscopy.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, meta coupling), 7.54 (dd, 1H, meta and ortho coupling), 7.42 (d, 1H, ortho coupling) and 7.14 ppm (bs, 2H).

Intermediate B-2

Preparation of 4-amino-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

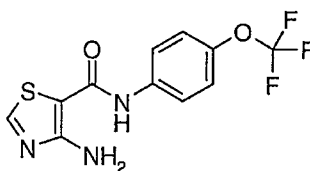


This intermediate was prepared by using the method described above for the preparation of Intermediate A but using 2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-amine rather than 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amine in Step 4.

ES-MS m/z 350.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 3.17.

Intermediate B-3

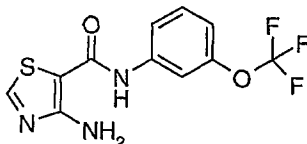
Preparation of 4-amino-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide



This intermediate was prepared by using the method described above for the preparation of Intermediate A but using 4-(trifluoromethoxy)aniline rather than 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amine in Step 4.

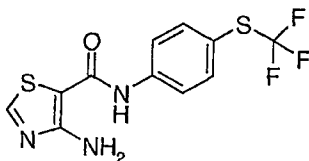
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), and 7.10 ppm (bs, 2H).

46

Intermediate B-4**Preparation of 4-amino-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide**

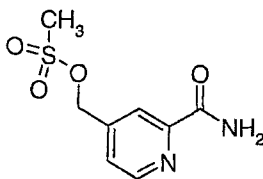
This intermediate was prepared by using the method described above for the preparation of Intermediate A but using 3-(trifluoromethoxy)aniline rather than 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amine in Step 4.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.14 (bs, 2H) and 7.01 ppm (d, 1H).

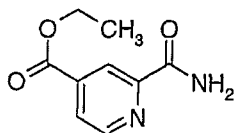
Intermediate B-5**Preparation of 4-amino-N-[4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide**

This intermediate was prepared by using the method described above for the preparation of Intermediate A but using 4-[(trifluoromethyl)thio]aniline rather than 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amine in Step 4.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.78 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), and 7.15 ppm (bs, 2H); ES-MS m/z 320.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 3.19.

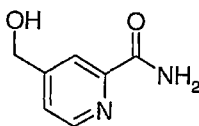
Intermediate C**Preparation of [2-(aminocarbonyl)pyridin-4-yl]methyl methanesulfonate**

47

Step 1: Preparation of ethyl 2-(aminocarbonyl)isonicotinate

A solution of ethyl isonicotinate (25.2 mL, 165 mmol) in formamide (200 mL) was stirred with ice/methanol bath cooling as concentrated sulfuric acid (8.80 mL, 165 mmol) was added. Ferrous sulfate heptahydrate (69 g, 248 mmol) and hydrogen peroxide (25.6 mL of 30% in water) were added slowly over 25 min in alternating portions such that the temperature of the mixture was kept between 8-10.5 °C. During this addition small pieces of dry ice were added to the bath to keep the reaction temperature in the desired range. After addition was complete, the ice bath was removed and the dark mixture was stirred for 2 h without cooling and then poured into a solution of trisodium citrate dihydrate (80.6 g) in water (700 mL) and then residues left in the reaction flask were washed out with a little methanol and water. The resulting mixture was rapidly stirred in a large flask as solid NaHCO₃ was added slowly, portion-wise, until the mixture was basic. Some saturated aqueous NaHCO₃ was added to make the mixture more basic and then it was vacuum filtered through Celite® and the solids were washed down with three 200 mL portions of dichloromethane. The phases of the filtrate were separated and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo. The resulting solid residue was washed with ether/hexane (200 mL, 1:30) twice with warming and sonication followed by cooling and filtration to yield 13.9 g (44%) of pure title compound. The wash solutions, which contained some highly contaminated desired product, were discarded.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, 1H), 8.39 (d, 1H, meta coupling), 8.24 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (bs, 1H), 4.39 (q, 2H) and 1.37 ppm (t, 3H); ES-MS *m/z* 195.0 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 1.83.

Step 2: Preparation of 4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carboxamide

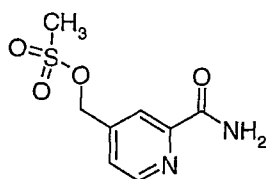
A slurry of ethyl 2-(aminocarbonyl)isonicotinate (5.00 g, 25.8 mmol) in absolute ethanol (150 mL) was stirred under nitrogen as sodium borohydride (2.92 g, 77.2 mmol)

48

was added. After 22 h stirring at ambient temperature, the reaction was carefully quenched by addition of 17 mL of saturated aqueous ammonium chloride followed by stirring until the bubbling stopped and then evaporation in vacuo to leave a white solid residue. Saturated aqueous sodium chloride (80 mL) was added followed by five extractions with 200 mL portions of ethyl acetate. Combined extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to yield 3.85 g (98%) of pure title compound as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.60 (bs, 1H), 5.54 (t, 1H) and 4.60 ppm (d, 2H); ES-MS m/z 154.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.05.

Step 3: Preparation of [2-(aminocarbonyl)pyridin-4-yl]methyl methanesulfonate



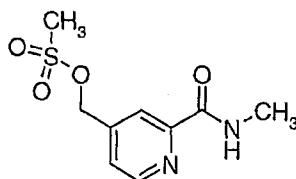
4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carboxamide (1.00 g, 6.57 mmol) was dissolved in ethyl acetate (80 mL) and then cooled to 0 °C with stirring under nitrogen in an ice bath before triethylamine (1.37 mL, 9.86 mmol) was added, followed by methanesulfonyl chloride (0.66 mL, 8.54 mmol, added dropwise over 7 min). The ice bath was removed and the resulting suspension was stirred 2 h, and then the reaction mixture was poured into 60 mL water and stirred rapidly for 10 min. The phases were separated and the aqueous was extracted twice more with ethyl acetate. Each extract was washed with brine and the combined extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to yield 1.50 g (99%) of pure product as a fine white solid which turned pink on storage. Re-assay by NMR after such color change did not show significant decomposition.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.70 (bs, 1H), 5.41 (s, 2H) and 3.33 ppm (s, overlaps with water in solvent).

Intermediate D

Preparation of {2-[(methylamino)carbonyl]pyridin-4-yl}methyl methanesulfonate

49

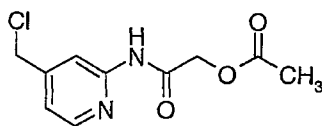


This compound is made in the same manor as Intermediate C but starting with methyl formamide rather than formamide in step 1 and methanesulfonic anhydride rather than by methanesulfonyl chloride in step 3.

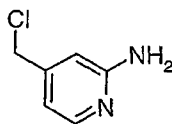
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (bs, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.29 (s, 3H) and 2.80 ppm (d, 3H); ES-MS m/z 145.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.43.

Intermediate E

Preparation of 2-{{4-(chloromethyl)pyridin-2-yl}amino}-2-oxoethyl acetate



Step 1: Preparation of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine

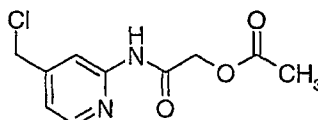


(2-Aminopyridin-4-yl)methanol (11.2 g, 90 mmol) was stirred in a flask with ice bath cooling as thionyl chloride (65.8 mL, 902 mmol) was slowly added. After about 10 mL was added, the temperature increased suddenly to about 50 °C and addition was halted as the mixture was broken up so that stirring could continue as the rest of the thionyl chloride was added. The cooling bath was then removed and the reaction was stirred for 2 h at ambient temperature before it was evaporated in vacuo and then toluene was added twice and evaporated each time in vacuo to yield the hydrochloride salt of the title compound. A suspension of this material in dichloromethane (150 mL) was stirred with saturated aqueous sodium bicarbonate (150 mL) for 1.5 h. The phases were separated and the organic extract was washed twice with water, once with brine and then dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to yield 10.71 g (83%) of pure title compound.

80

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (s, 2H) and 4.60 ppm (s, 2H); ES-MS m/z 143.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.34.

Step 2: Preparation of 2-([4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]amino)-2-oxoethyl acetate

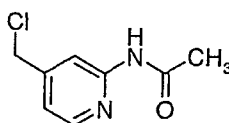


A suspension of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine (2.50 g, 10 mmol) and triethylamine (11.7 mL) in dichloroethane (10 mL) was stirred under nitrogen with ice bath cooling as acetoxyacetyl chloride (1.86 mL, 17 mmol) was added slowly over 10 min. After 2 h stirring with cooling, TLC showed no starting material but three major product spots. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with water and then brine. It was dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-3% methanol in dichloromethane to yield 0.62 g (18%) of the correct and pure title compound.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.71 (s, 2H) and 2.13 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 243.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.87.

Intermediate F

Preparation of N-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]acetamide

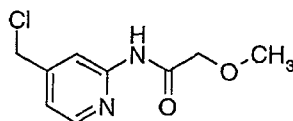


By using the methods described for preparation of Intermediate E and by substituting acetyl chloride instead of acetoxyacetyl chloride in step 2, Intermediate F was prepared from 2.30 g of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and proportional amounts of other reagents. The yield of title compound was 2.0 g (67%) after silica gel chromatography. Even though examination of this material by NMR spectroscopy indicated that it was a mixture of the desired compound and the diacylated product *N*-acetyl-*N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]acetamide (about 45:55), it was used as is in the next reaction and side products were separated by chromatography after the subsequent reaction.

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.33 (bs, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.65 (s, 2H) and 2.20 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 185.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.16. Signals for the contaminating diacyl compound show at ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.56 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 4.75 (s, 2H) and 2.25 ppm (s, 6H); ES-MS m/z no significant $\text{M}+\text{H}^+$ ion, HPLC RT (min) 0.97. Because of the closeness of the % content of the two compounds, it is possible that some of the NMR peak assignments have been switched between the desired material and the contaminant.

Intermediate G

Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-2-methoxyacetamide

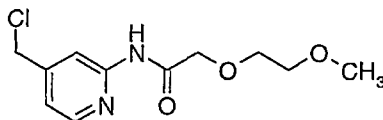


By using the methods described for preparation of Intermediate E and by substituting 2-methoxyacetyl chloride instead of acetoxyacetyl chloride in step 2, Intermediate G was prepared from 731 mg of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and proportional amounts of other reagents. The yield of pure title compound was 397 mg (45%) after silica gel chromatography using a gradient from 0-40% ethyl acetate in hexane.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (s, 2H) and 3.51 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 215.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 0.71.

Intermediate H

Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-2-(2-methoxyethoxy)acetamide



By using the methods described for preparation of Intermediate E and by substituting 2-(2-methoxyethoxy)acetyl chloride instead of acetoxyacetyl chloride in step 2, Intermediate H was prepared from 599 mg of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and proportional amounts of other reagents. The yield of pure title compound was 314 mg (29%) after silica gel chromatography twice, first using a gradient from 2-3% methanol in

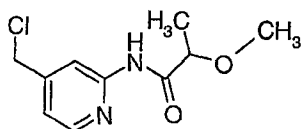
52

dichloromethane, and then a second chromatography of the best fractions using a gradient from 0-40% ethyl acetate in hexane.

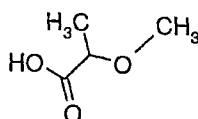
^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.39 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.60 (t, 2H) and 3.44 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 259.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.46.

Intermediate I

Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-2-methoxypropanamide

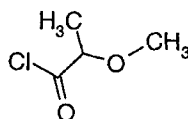


Step 1: Preparation of 2-methoxypropanoic acid



Sodium methoxide in methanol (25%, 16 mL) was added to a stirred solution of 2-bromopropionic acid (19.6 mmol) in methanol (5 mL) under nitrogen. The reaction was heated at 50 °C under nitrogen overnight. The reaction was then concentrated under vacuum. The residue was brought to pH 1 by the addition of 1 N aqueous HCl and this solution was then extracted with ethyl acetate three times (70 mL, 25 mL, 10 mL). The combined organic layer was dried (Na_2SO_4) and then concentrated under vacuum to yield the title compound as a colorless oil 2.04 g (99%) which was of sufficient purity to be used without purification. ^1H NMR (CD_3OD) δ 3.67 (q, 1H), 3.33 (s, 3H), and 1.33 ppm (d, 3H).

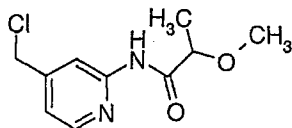
Step 2: Preparation of 2-methoxypropanoyl chloride



2-Methoxypropanoic acid (2.04 g, 19.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (3 mL) which was stirred under nitrogen as a drop of dimethylformamide was added. Thionyl chloride was added dropwise into the reaction over 3 min and then the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated in vacuo and the resulting pale yellow oil was placed under high vacuum to remove last

traces of thionyl chloride. The yield of pure title compound was 303 mg (13%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.10 (q, 1H), 3.48 (s, 3H), and 1.56 ppm (d, 3H).

Step 3: Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-2-methoxypropanamide

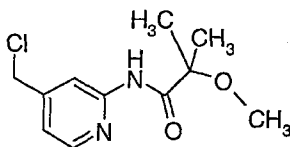


By using the methods described for preparation of Intermediate E (Step 2) and by substituting 2-methoxypropanoyl chloride instead of acetoxyacetyl chloride, Intermediate I was prepared from 352 mg of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and proportional amounts of other reagents. The yield of pure title compound was 341 mg (60%) after silica gel chromatography using a gradient from 0-30% ethyl acetate in hexane.

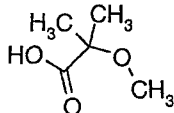
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.2 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (q, 1H), 3.26 (s, 3H), and 1.27 ppm (d, 3H).

Intermediate J

Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-2-methoxy-2-methylpropanamide



Step 1: Preparation of 2-methoxy-2-methylpropanoic acid

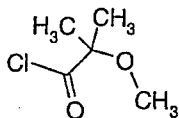


The procedure of Weizmann, Sulzbacher, and Bergmann as written in *JACS* 70,1153 (1948), which is hereby incorporated by reference, was used as follows: A solution of potassium hydroxide (8.96 g, 159.7 mmol) in 5 mL of water and 20 mL of methanol was stirred with ice bath cooling under nitrogen as 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (7.10 g, 40.0 mmol) was carefully added dropwise over ten min. Vigorous bubbling was observed as a white precipitate formed. The ice bath was removed after 15 min. The reaction was stirred at room temperature for 2 h then refluxed for 3 h. The reaction was cooled to room temperature and the solids were then removed by filtration and rinsed with methanol (350 mL). The filtrate was concentrated under vacuum

529

to remove methanol and the remaining aqueous layer was brought to pH 0 by the addition of aqueous HCl then extracted with ethyl acetate (300 mL). The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to yield 4.11 g of crude product, which was purified by vacuum distillation to yield 2.28 g (48%) of the pure title compound as a colorless oil which was distilled at 105 °C (28 mm Hg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 3.20 (s, 3H) and 1.32 ppm (s, 3H).

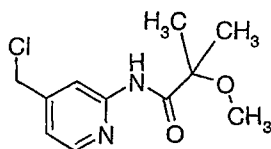
Step 2: Preparation of 2-methoxy-2-methylpropanoyl chloride



By following the procedure of Intermediate I (Step 2) but using 2-methoxy-2-methylpropanoic acid (6.99 g, 59.2 mmol) rather than 2-methoxypropanoic acid and proportional amounts of other reagents the title compound was synthesized. The crude product was distilled in vacuo to yield 2.671 g (33%) of pure compound, bp 44-48 °C (38 mm Hg).

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.33 (s, 3H) and 1.51 ppm (s, 6H).

Step 3: Preparation of N-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-2-methoxy-2-methylpropanamide

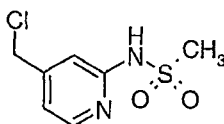


By using the methods described for preparation of Intermediate E (Step 2) and by substituting 2-methoxy-2-methylpropanoyl chloride instead of acetoxyacetyl chloride, Intermediate J was prepared from 1.04 g of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and proportional amounts of other reagents. The yield of title compound was 1.23 g (69%) after silica gel chromatography using 30% ethyl acetate in hexane.

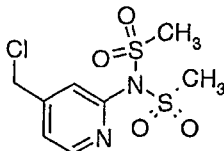
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (bs, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.28 (s, 3H) and 1.36 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 243.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 2.12.

Intermediate K

Preparation of N-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]methanesulfonamide



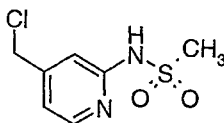
Step 1: Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-*N*-(methylsulfonyl)methanesulfonamide



A solution of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine (500 mg, 3.51 mmol) and triethylamine (1.47 mL, 10.5 mmol) in ethyl acetate (4 mL) was stirred under nitrogen in a flask with ice bath cooling as methanesulfonyl chloride (0.81 mL, 10.5 mmol) was added dropwise. The reaction was then allowed to stir without cooling for 1 h before it was diluted with additional ethyl acetate, washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel using an ethyl acetate/ hexane gradient to yield 860 mg (82%) of pure title compound.

^1H NMR (300 Hz, CD_2Cl_2) δ 8.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), and 3.55 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 299.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 2.08.

Step 2: Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]methanesulfonamide

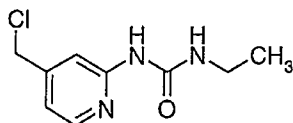


A suspension of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-*N*-(methylsulfonyl)-methanesulfonamide (700 mg, 2.34 mmol) in methanol (10 mL) and aqueous sodium hydroxide (1 N, 11.7 mL, 11.7 mmol) was stirred at ambient temperature as the starting material dissolved over 10 min. After another 10 min the reaction was adjusted to a pH between 3 and 6 by addition of aqueous hydrochloric acid (2 N) to precipitate the desired product as a white solid that was collected by filtration, washed with methanol and dried in vacuo. The yield of title compound was 250 mg (48%).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), and 3.23 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.45.

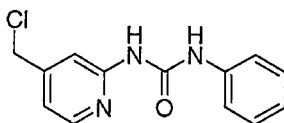
Intermediate L

56

Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-*N'*-ethylurea

To 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine (100mg, 0.70mmol) in 3 mL DMF was added ethyl isocyanate (59 mg, 0.84 mmol) and the resulting mixture was stirred under nitrogen for 16 h. The reaction was diluted with EtOAc (15 mL) and washed with H₂O three times, dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel using 25% EtOAc in hexane to give 110 mg of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-*N'*-ethylurea (73 %).

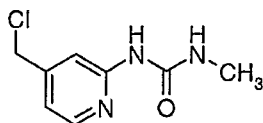
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.14-8.16(m, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=0.8Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.12-3.14(m, 2H), 1.01-1.09(m, 3H) ppm; LCMS: 214.1 [M+H]⁺, RT 0.47 min.

Intermediate M**Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-*N'*-phenylurea**

By using the methods described for preparation of Intermediate L and by substituting phenyl isocyanate instead of ethyl isocyanate, Intermediate M was prepared. From 250 mg of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and proportional amounts of other reagents the yield of title compound was 218 mg (47%) after silica gel chromatography using a gradient from 0-40 % ethyl acetate in hexane. Though there was evidence of contamination with the starting material 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine in the NMR spectrum, this material was used without further purification and side products were separated by chromatography after the next step.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), and 4.79 ppm (s, 2H); LCMS: 262.2 [M+H]⁺, RT 2.65 min.

Intermediate N**Preparation of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-*N'*-methylurea**

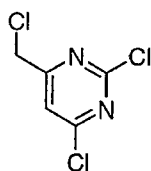


By using the methods described for preparation of Intermediate L and by substituting methyl isocyanate instead of ethyl isocyanate, Intermediate N was prepared. From 180 mg of 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and proportional amounts of other reagents the yield of pure title compound was 42 mg (17%) after silica gel chromatography using a gradient from 0-50 % ethyl acetate in hexane followed by trituration of the residue with ether to remove a contaminant.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (bm, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.69 (s, 2H) and 2.70 ppm (d, 3H); LCMS: 200.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT 1.17 min.

Intermediate O

Preparation of 2,4-dichloro-6-(chloromethyl)pyrimidine



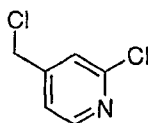
This product was prepared similarly to the 5-methyl substituted analog described in *Biorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 525, which is hereby incorporated by reference. A stirred suspension of 6-(chloromethyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (5.2 g, 32.6 mmol) in POCl_3 (9.1 mL, 97.9 mmol) was refluxed for 16 h under nitrogen. The mixture was cooled and evaporated to leave a dark colored oil. Ice water was slowly added and the product was extracted into dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure to give 2,4-dichloro-6-(chloromethyl)pyrimidine (5 g) as a yellow oil. Though this product could be used in the next step with out purification, another batch prepared in the same way was further purified by chromatography to show the following NMR.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H) and 4.78 ppm (s, 2H).

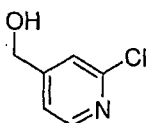
Intermediate P

Preparation of 2-chloro-4-(chloromethyl)pyridine

58



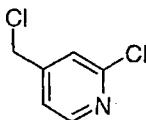
Step 1: Preparation of (2-chloropyridin-4-yl)methanol



A sample of methyl 2-chloroisonicotinate (5.00 g, 29.14 mmol) was dissolved in 10 mL THF, treated with 10 drops of methanol, and cooled to 0 °C. The solution was treated with lithium borohydride solution (21.86 mL of 1 M in THF, 43.71 mmol) and then allowed to warm to room temp. After 4 h the solution was cooled to 0 °C and quenched with 1 N HCl solution. The pH was adjusted to pH 10 with 1 N NaOH solution, and the reaction mixture was extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with brine and concentrated in vacuo yielding 2.96 g (70.8%) of product.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8.32 (d, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 4.62 (s, 2 H) and 3.53 ppm (bs, 1 H).

Step 2: Preparation of 2-chloro-4-(chloromethyl)pyridine

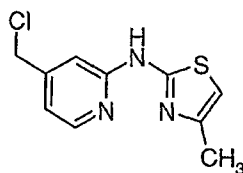


A sample of (2-chloropyridin-4-yl)methanol (110.0 mg, 0.77 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL), treated with *N,N*-diisopropylethylamine (0.29 mL, 1.69 mmol) and cooled to -78 °C. Methanesulfonyl chloride was added (0.07 mL, 0.84 mmol), and the reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo yielding the title compound (110.0 mg, 88.6%).

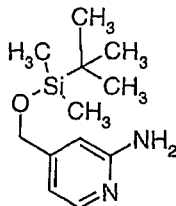
^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8.40 (d, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H) and 4.63 ppm (s, 2 H); ES-MS m/z 183.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC RT (min) 2.30.

Intermediate Q

Preparation of 4-(chloromethyl)-*N*-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-2-amine



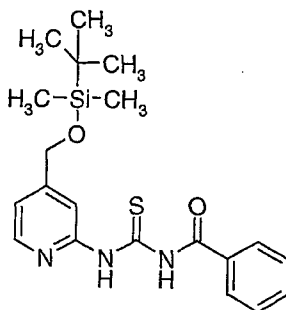
Step 1: Preparation of 4-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)pyridin-2-amine



A solution of (2-aminopyridin-4-yl)methanol (5.0 g, 40 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (6.07 g, 40 mmol), *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine (7.0 mL, 40 mmol) and *N,N*-dimethylpyridin-4-amine (0.49 g, 4 mmol) in dichloromethane (50 mL) was stirred 2 days at ambient temperature under nitrogen. The resulting reaction mixture was washed in sequence with aqueous sodium hydroxide (1 N), water and brine. It was then dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel using 50 % ethyl acetate in hexane to yield pure title compound (5.47 g).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.75 (m, 1H), 6.39–6.48 (m, 2H), 4.70 (bs, 1H), 4.50 (s, 2H), 0.83 (s, 9H) and 0.03 ppm (s, 6H); ES-MS *m/z* 239.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.35.

Step 2: Preparation of *N*-((4-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)pyridin-2-yl)amino}carbonothioyl)benzamide

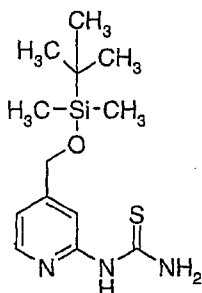


A solution of 4-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)pyridin-2-amine (2.00 g, 8.39 mmol) and benzoyl isothiocyanate (1.51 g, 9.23 mmol) in toluene (20 mL) was heated to 85 °C for 12 h. The solvent was removed by evaporation in vacuo and the residue was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-10% ethyl

acetate in hexane to yield pure title compound as a yellow oil which solidified on standing (2.68 g, 79%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 0.82 (s, 9H), and 0.03 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 402.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 4.24.

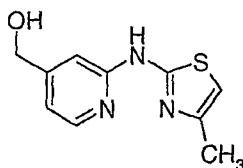
Step 3: Preparation of N -[4-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]pyridin-2-yl]thiourea



A solution of N -([4-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]pyridin-2-yl]amino)carbonothioylbenzamide (1.00 g, 2.49 mmol) in absolute ethanol (15 mL) was stirred with potassium carbonate (0.344 g, 2.49 mmol) and heated to reflux under nitrogen for 16 h, after which the reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated under vacuum to give crude title compound (670 mg, > 100%) as a white solid which was carried on to the next step without purification.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (bs, 2H), 8.75 (bs, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 0.83 (s, 9H) and 0.03 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 298.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 3.25.

Step 4: Preparation of {2-[4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]amino}pyridin-4-yl}methanol



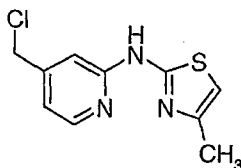
A solution of N -[4-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]pyridin-2-yl]thiourea (crude material, 650 mg) and 1-chloroacetone (0.18 mL, 2.18 mmol) in ethanol (10 mL) was refluxed under nitrogen for 16 h and cooled. A white/pink solid was collected by filtration and washed with ethanol. The filtrate was evaporated in vacuo to yield a second white/pink solid. Comparison of the NMR of the two solids indicated that they were both

61

the title compound and were pure enough (about 90%) to carry on to the next step without further purification (combined residue yield 516 mg, >100 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.42 (s, 2H) and 2.18 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 222.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.41.

Step 5: Preparation of 4-(chloromethyl)-N-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-2-amine

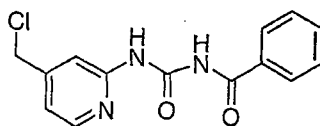


A mixture of {2-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]pyridin-4-yl}methanol (200 mg, 0.9 mmol) and thionyl chloride (0.66 mL, 9.04 mmol) was stirred for 3 h and then evaporated in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate. The aqueous layer was back extracted twice with ethyl acetate and then twice with a mixture of isopropanol, ethyl acetate and dichloromethane (1:8:1). The combined extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo and the resulting residue was mixed with methanol, evaporated and then mixed with ethyl acetate and then evaporated again to yield the title compound as a light pink solid (200 mg, 92%) which was taken on to the next step as a crude solid.

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.30 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.55 (s, 2H) and 2.33 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 240.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 1.14.

Intermediate R

Preparation of N-([4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]amino)carbonyl)benzamide



By using the methods described for preparation of Intermediate L and by substituting benzoyl isocyanate instead of ethyl isocyanate and using dichloromethane rather than DMF as solvent, Intermediate R was prepared. The product, which separated from the reaction mixture as a solid, was collected by filtration and washed with dichloromethane.

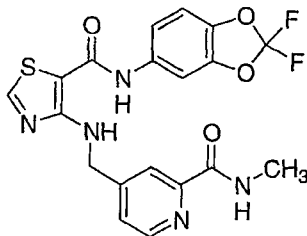
62

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.98 (bs, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), and 4.52 (s, 2H).

Preparation of Compounds of the Invention

Example 1

Preparation of 4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]amino)methyl]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide



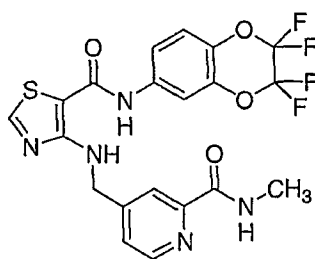
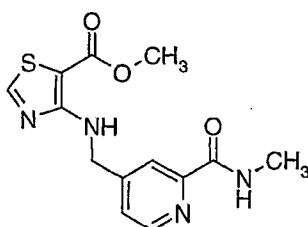
A solution of 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A, 81.8 mg, 0.27 mmol), {2-[(methylamino)carbonyl]pyridin-4-yl)methyl methanesulfonate (Intermediate D, 66.8 mg, 0.27 mmol) and 2,6-di(*tert*)butyl-4-methylphenol (6 mg) in dry dimethylformamide (1.0 mL) was stirred under nitrogen as sodium iodide (41 mg, 0.27 mmol) was added. The resulting solution was stirred at 60 °C in a foil wrapped flask for 6 h and then left to stand overnight without heating. The resulting solution was diluted with 1 mL methanol and injected in two portions on a 150/20 mm C18 HPLC column using a gradient from 10-50 % acetonitrile in water (plus 0.05% trifluoroacetic acid). The best fractions containing the desired material, as identified by LCMS, were combined, mixed with saturated NaHCO₃, and extracted three times with dichloromethane. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield 13.8 mg (11%) of pure title compound.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.43 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.75 (d, 2H) and 2.90 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 448.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 3.18.

Example 2

Preparation of *N*-methyl-4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-

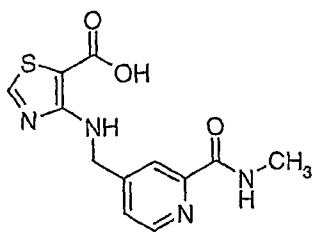
63

yl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-4-yl)amino]methyl}pyridine-2-carboxamideStep 1: Preparation of methyl 4-[(2-[(methylamino)carbonyl]pyridin-4-yl)methyl]amino-1,3-thiazole-5-carboxylate

A solution of methyl 4-amino-1,3-thiazole-5-carboxylate (500 mg, 3.16 mmol) and {2-[(methylamino)carbonyl]pyridin-4-yl}methyl methanesulfonate (Intermediate D, 1.00 g, 4.11 mmol) in dry DMF (10 mL) was degassed by bubbling with nitrogen gas and then 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol (70 mg, 0.32 mmol) and sodium iodide (616 mg, 4.11 mmol) were added. The resulting mixture was heated with stirring under nitrogen in a foil wrapped flask at 70 °C for 5 h and then cooled, diluted with dichloromethane and washed with water. The organic was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to give an oily residue which was purified by chromatography on silica gel using 50% ethyl acetate in hexane followed by 5% methanol in dichloromethane to give pure title compound (145 mg, 15%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.71 (bq, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.74 (s, 3H) and 2.78 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 307.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.30.

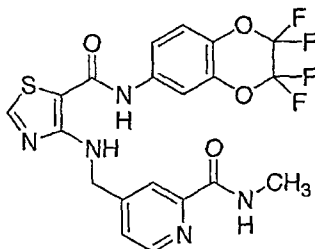
Step 2: Preparation of 4-[(2-[(methylamino)carbonyl]pyridin-4-yl)methyl]amino-1,3-thiazole-5-carboxylic acid



A solution of methyl 4-[(2-[(methylamino)carbonyl]pyridin-4-yl)methyl]amino-1,3-thiazole-5-carboxylate (140 mg, 0.46 mmol) and aqueous sodium hydroxide (1 N, 4.57 mL) in ethanol (3 mL) and THF (3 mL) was stirred under nitrogen with heating at 70 °C for 1 h and then cooled. The resulting solution was condensed to a low volume by evaporation in vacuo and then diluted with aqueous monobasic potassium phosphate (1 N), adjusted to pH 4 by addition of aqueous hydrochloric acid (1 N) and extracted 5 times with ethyl acetate. Combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield the title compound (90 mg, 67%).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.4 (broad, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.75 (s, 2H) and 2.89 (d, 3H); ES-MS *m/z* 293.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 1.90.

Step 3: Preparation of *N*-methyl-4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]amino[methyl]pyridine-2-carboxamide



A mixture of 4-[(2-[(methylamino)carbonyl]pyridin-4-yl)methyl]amino-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (86 mg, 0.25 mmol), 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amine (67 mg, 0.30 mmol), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP, 156 mg, 0.30 mmol) and triethylamine (0.10 mL, 0.75 mmol) in DMF (1 mL) plus dichloromethane (3 mL) was heated with stirring under nitrogen at 60 °C for 24 h and cooled. HPLC analysis still showed considerable starting material remained, therefor additional 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amine (56 mg, 0.25 mmol) was added and heating was

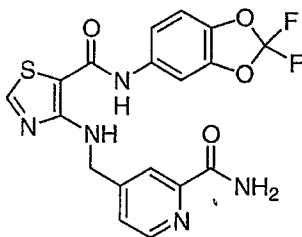
65

continued another 4 h before the reaction mixture was injected directly on a preparative C18 HPLC system. Product containing fractions were evaporated in vacuo to remove some acetonitrile and then poured into saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. Combined extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to yield pure title compound (16 mg, 11%).

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.87 (d, 2H) and 2.98 (d, 3H); ES-MS m/z 498.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 2.69.

Example 3

Preparation of 4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]amino]methyl]pyridine-2-carboxamide

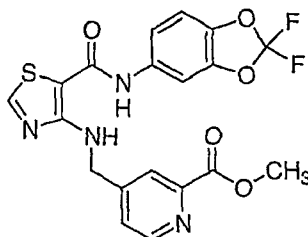


This material was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 500 mg of 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide and proportionate amounts of Intermediate C rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. After heating at 60 °C in a foil wrapped flask for 3 h, an additional 115 mg of Intermediate D was added and stirring was continued at 60 °C for another 16 h before crude product was isolated as above. This material was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-3 % methanol in dichloromethane and then best fractions were re-purified on a second column using a gradient from 0-1 % methanol. The yield of pure material was 264 mg (36%).

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.56 (bs, 1H) and 4.90 ppm (d, 2H); ES-MS m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC RT (min) 3.32.

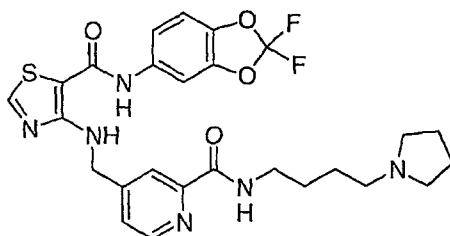
Example 4

Preparation of methyl 4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]amino]methyl]pyridine-2-carboxamide

1,3-thiazol-4-yl)amino]methyl}pyridine-2-carboxylate

A suspension of 4-{{[5-{{[2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl]amino}carbonyl}-1,3-thiazol-4-yl]amino}methyl}pyridine-2-carboxamide (35 mg, 0.06 mmol) in 1.2 mL methanol and *N,N'*-dimethylformamide dimethylacetal (23 mg, 0.19 mmol) was heated with stirring in a sealed vial at 50 °C. The solid starting material dissolved in about 30 min to give a clear solution. After 2 h heating the solution was evaporated in vacuo and the residue was chromatographed on silica gel with a gradient from 0-1% methanol in dichloromethane to yield 10 mg (30%) of pure title compound.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.65 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (bt, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.06 (s, 2H) 4.87 (d, 2H) and 3.95 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 449.2 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 3.39.

Example 5Preparation of 4-{{[5-{{[2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl]amino}carbonyl}-1,3-thiazol-4-yl]amino}methyl}-*N*-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)pyridine-2-carboxamide

A slurry of 4-{{[5-{{[2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl]amino}carbonyl}-1,3-thiazol-4-yl]amino}methyl}pyridine-2-carboxamide (95 mg, 0.21 mmol) in methanol (0.60 mL) was treated as in Example 4 to prepare a solution of methyl 4-{{[5-{{[2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl]amino}carbonyl}-1,3-thiazol-4-yl]amino}methyl}pyridine-2-carboxylate, which was used directly by addition of 4-pyrrolidin-1-ylbutan-1-amine (266 mg, 1.87 mmol) and stirring 16 h. The reaction solution was purified by HPLC using

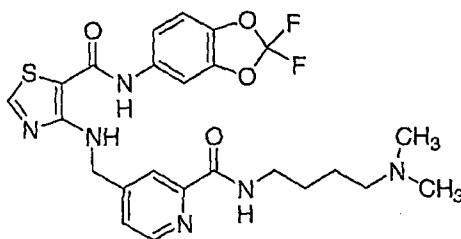
67

direct injection, in three portions, on a YMC-Pack Pro C18 column (150 x 20 mm) and eluted at 20 mL/min with a gradient from 10-50 % acetonitrile in water plus 0.05% TFA. Pure fractions from each injection were combined, made basic by addition of sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. Combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield pure title compound (19 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.2-7.27 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.39 (bt, 2H), 2.4-2.55 (m, 6H), 1.7-1.8 (m, 4H) and 1.5-1.65 ppm (m, 4H); ES-MS *m/z* 558.3 [M+H]⁺, and 580.3 [M+Na]⁺, HPLC RT (min) 2.90.

Example 6

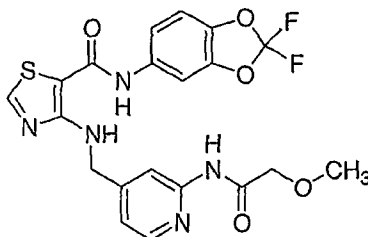
Preparation of 4-[[[5-[[[2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl]amino]carbonyl]-1,3-thiazol-4-yl]amino]methyl]-N-[4-(dimethylamino)butyl]pyridine-2-carboxamide



A solution of methyl 4-[[[5-[[[2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl]amino]carbonyl]-1,3-thiazol-4-yl]amino]methyl]pyridine-2-carboxylate (50 mg, 0.11 mmol) in methanol was prepared as in Example 4 and this solution was used directly by addition of *N,N*-dimethylbutane-1,4-diamine (117 mg, 1.0 mmol), followed by stirring for 3 h at 50 °C in a sealed tube. HPLC (gradient 10-50% acetonitrile in water plus 0.05% TFA) of an aliquot showed residual starting ester so additional *N,N*-dimethylbutane-1,4-diamine (37 mg, 0.3 mmol) was added and heating was continued for another 1 h. The crude product solution was purified as in Example 5 to give 7 mg of title compound.

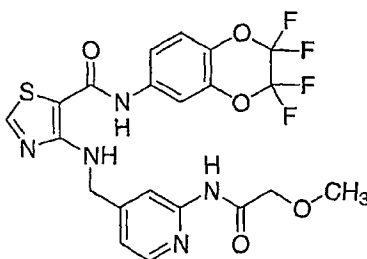
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (d, meta coupling, 1H), 7.28 (d, ortho coupling, 1H), 7.08 (dd, ortho and meta coupling, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (bt, 1H), 3.41 (bt, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.23 (s, 6H) and 1.5-1.7 ppm (m, 4H); ES-MS *m/z* 533.2 [M+H]⁺, and 580.3 [M+Na]⁺, HPLC RT (min) 2.53.

68

Example 7**Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[(2-[(methoxyacetyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide**

This material was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 116 mg of 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and proportionate amounts of Intermediate G rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask overnight before crude product was isolated as above. This material was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-60 % ethyl acetate in hexane. The yield of pure material was 28 mg (15%).

¹H NMR (300 MHz, acetonitrile-*d*₃) δ 8.72 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.96 (bt, 1H), 7.67 (d, 1H, meta coupling), 7.28 (dd, 1H, meta and ortho coupling), 7.16 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 3.99 (s, 2H) and 3.46 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 478.1 [M+H]⁺, 500.1[M+Na]⁺, HPLC RT (min) 3.40.

Example 8**Preparation of 4-[(2-[(methoxyacetyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide**

The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 118 mg of 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) and proportionate amounts of

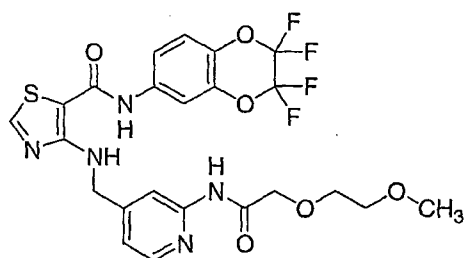
69

Intermediate G rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 19 h before crude product was isolated by evaporation of solvents in vacuo. This residue was purified by preparative C18 HPLC as a solution in methanol and a gradient from 10-60% acetonitrile in water plus 0.05% TFA. Product containing fractions were diluted with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with dichloromethane. The extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield 35 mg (20%) of the pure title compound as a solid.

¹H NMR (300 MHz, acetonitrile-d₃) δ 8.73 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.99 (bt, 1H), 7.74 (d, 1H, meta coupling), 7.47 (dd, 1H, meta and ortho coupling), 7.26 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.00 (s, 2H) and 3.47 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 528.3 [M+H]⁺, 550.1[M+Na]⁺, HPLC RT (min) 3.40.

Example 9

Preparation of 4-[(2-[(2-methoxyethoxy)acetyl]amino)pyridin-4-yl)methyl]amino}-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

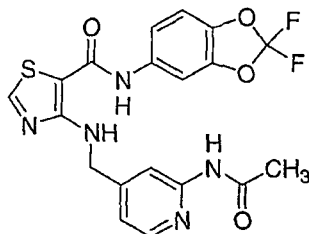


The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 117 mg of 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) and proportionate amounts of Intermediate H rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask 19 h before the crude product was isolated by evaporation of solvents in vacuo. This residue was purified by preparative C18 HPLC as a solution in methanol and a gradient from 10-60% acetonitrile in water plus 0.05% TFA. Product containing fractions were diluted with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with dichloromethane. The extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield 35 mg (18%) of the pure title compound as a solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.48 (t, 2H) and 3.27 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 572.1 [M+H]⁺, 594.1 [M+Na]⁺, HPLC RT (min) 3.01.

Example 10

Preparation of 4-([2-(acetylamino)pyridin-4-yl]methyl)amino)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

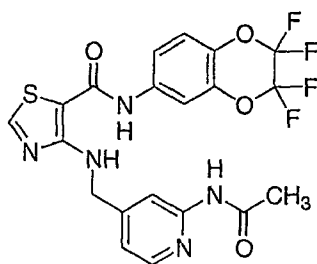


The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 50 mg of 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and proportionate amounts of Intermediate F rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask 5 h and then left to stand without heating overnight before the crude product was isolated as above. This residue was purified by preparative HPLC as in example 4 to yield 10 mg of pure title compound.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.89 (bt, 1H), 7.67 (d, 1H, meta coupling), 7.14 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 3H), 4.80 (d, 2H) and 2.13 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 448.2 [M+H]⁺, 470.2 [M+Na]⁺, HPLC RT (min) 2.93.

Example 11

Preparation of 4-([2-(acetylamino)pyridin-4-yl]methyl)amino)-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

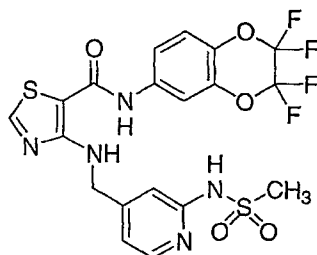


The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 50 mg of 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) rather than 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide and proportionate amounts of Intermediate F rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 16 h and cooled. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo. The crude product was purified by preparative HPLC to then yield pure title compound (5 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.59 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.06 (bs, 1H), 7.89 (bt, 1H), 7.68 (d, 1H, meta coupling), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.80 (d, 2H) and 2.13 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 498.2 [M+H]⁺, 520.1 [M+Na]⁺, HPLC RT (min) 2.79.

Example 12

Preparation of 4-[(2-[(methanesulfonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 118 mg of 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) rather than 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide and proportionate amounts of *N*-[4-

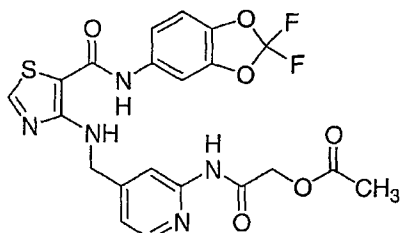
72

(chloromethyl)pyridin-2-yl]methanesulfonamide (Intermediate K) rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask 16 h and cooled. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo. The crude product was purified by preparative HPLC to yield pure title compound (8.3 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.78 (s, 2H) and 3.11 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 534.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 3.07.

Example 13

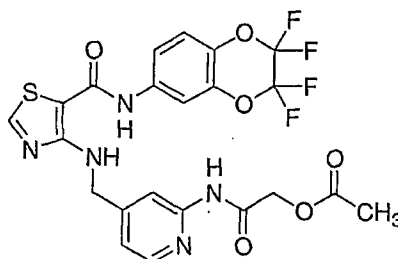
Preparation of 2-[(4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl)amino]methyl]pyridin-2-yl)amino]-2-oxoethyl acetate



The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 110 mg of 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and proportionate amounts of 2-[(4-(chloromethyl)pyridin-2-yl)amino]-2-oxoethyl acetate (Intermediate E) rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask overnight before crude product was isolated as above in Example 12. This residue was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 10-60 % ethyl acetate in hexane. The yield of pure title compound was 38 mg (20%).

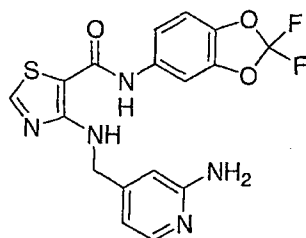
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.64 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (bt, 1H), 7.63 (d, 1H, meta coupling), 7.45 (s, 1H), 7.00-7.12 (m, 3H), 4.83 (d, 2H), 4.67 (s, 2H) and 2.20 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 506.1 [M+H]⁺, 528.1[M+Na]⁺, HPLC RT (min) 2.71.

73

Example 14**Preparation of 2-oxo-2-[(4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]amino)methyl]pyridin-2-yl]amino]ethyl acetate**

The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 118 mg of 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) rather than 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide and proportionate amounts of 2-[(4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]amino}-2-oxoethyl acetate (Intermediate E) rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 16 h and cooled. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo. The crude residue was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 10-60 % ethyl acetate in hexane. The yield of title compound was 35 mg (19%).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.93 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.93 (bt, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.10-7.28 (m, 4H), 4.86 (m, 2H), 4.68 (s, 2H) and 2.21 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 556.0 [M+H]⁺, 578.0 [M+Na]⁺, HPLC RT (min) 3.08.

Example 15**Preparation of 4-[(2-aminopyridin-4-yl)methyl]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide**

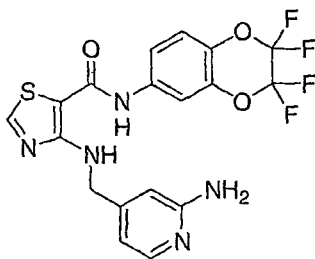
39

A solution of 2-[(4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]amino)methyl]pyridin-2-yl)amino]-2-oxoethyl acetate (Example 13, 17 mg) in methanol (1 mL) plus dichloromethane (0.2 mL) was stirred with 43 mg of potassium carbonate overnight to yield a mixture of the title compound and *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[(2-(glycoloylamino)pyridin-4-yl)methyl]amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide. This mixture was filtered and evaporated in vacuo and the residue was mixed with aqueous sodium hydroxide (0.3 mL, 1 N), THF (3 mL) and methanol (0.3 mL) and stirred 3 days. Solvent was removed by evaporation in vacuo and the residue was extracted with ethyl acetate. The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield pure title compound (10 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.50 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (bt, 1H), 7.57 (d, 1H, meta coupling), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.60 (d, 2H) and 4.38 (bs, 2H); ES-MS *m/z* 406.4 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.67.

Example 16

Preparation of 4-[(2-aminopyridin-4-yl)methyl]amino}-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



A solution of 2-oxo-2-[(4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]amino)methyl]pyridin-2-yl)amino]ethyl acetate (Example 14, 14 mg) in methanol (1 mL) plus dichloromethane (0.2 mL) was stirred with 31 mg of potassium carbonate 2 h to yield a mixture of products in which the title compound was the major component. This mixture was diluted with dichloromethane and filtered. After this solution stood overnight, evaluation by HPLC indicated that the only significant product was the title compound in a reasonably pure form (>90%). The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield pure title compound (7 mg).

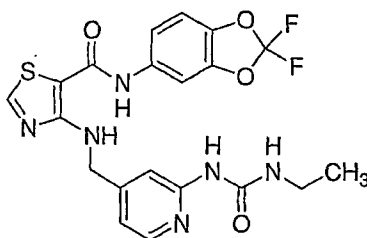
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.23 (d,

75

1H), 7.55 (m, 2H) and 4.68 (s, 2H); ES-MS m/z 456.0 $[M+H]^+$, HPLC RT (min) 2.78.

Example 17

**Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[[2-
{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)methyl]amino}-1,3-thiazole-5-
carboxamide**



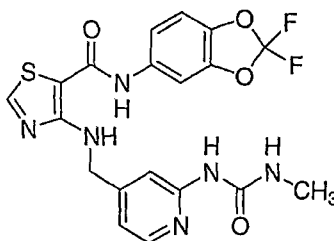
The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 90 mg of 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and proportionate amounts of Intermediate L rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 40 h. The resulting final crude mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by preparative C18 HPLC by injecting a methanol solution and eluting with a gradient from 10-60% acetonitrile in water plus 0.05% TFA. The free base was prepared from the TFA salt by addition of saturated aqueous NaHCO_3 to the fractions containing the product and extracting with dichloromethane followed by drying (Na_2SO_4) concentration of the extract in vacuo to yield pure title compound. The yield of title compound was 18.6 mg.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.26 (bs, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.16 (q, 2H), and 1.08 ppm (t, 3H); ES-MS m/z 477.45 $[M+H]^+$, HPLC RT (min) 3.03.

Example 18

**Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[[2-
{[(methylamino)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)methyl]amino}-1,3-thiazole-5-**

30

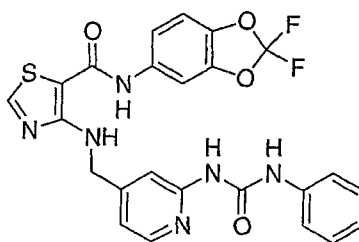
carboxamide

The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 95 mg of 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and proportionate amounts of Intermediate N rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 19 h until an LCMS analysis of the reaction mixture showed substantial conversion to products. The resulting final crude mixture was evaporated at reduced pressure with warming to remove the DMF. The residue was diluted with 2 mL of methanol and purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient (10-60% plus 0.05 % TFA). The fractions containing the product were converted to free base by addition of saturated aqueous NaHCO₃ and extraction with dichloromethane four times. The combined extracts were washed with saturated brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield pure title compound (36 mg, 25% theory).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.62 (d, 2H) and 2.67 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 463.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.48.

Example 19

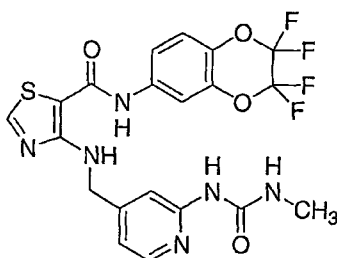
Preparation of 4-[(2-[(anilincarbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



The title compound is prepared using the same method described for Example 1 but starting with 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and proportionate amounts of Intermediate M rather than Intermediate D and also proportionate amounts of the other reaction components. The reaction mixture is heated at 60 °C in a foil wrapped flask for between 2 and 24 h until an LCMS analysis of the reaction mixture shows substantial conversion to products. The resulting final crude mixture is diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that is purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient (usually 10-50%) with added 0.05-0.1 % TFA. The free base is prepared from the TFA salt by addition of saturated aqueous NaHCO₃ to the fractions containing the product and extraction with dichloromethane followed by drying of the extract (Na₂SO₄) and concentration in vacuo to yield pure title compound.

Example 20

Preparation of 4-[(2-[(2-[(methylamino)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



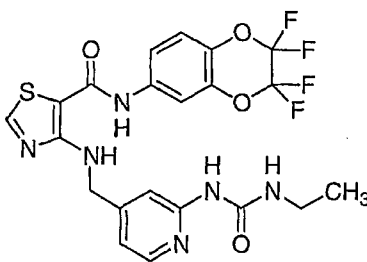
The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 88 mg of 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) and proportionate amounts of Intermediate N rather than Intermediate D and also proportionate amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 17 h until an LCMS analysis of the reaction mixture showed substantial conversion to products. The resultant final crude mixture was evaporated at reduced pressure with warming to remove the DMF. The residue was diluted with 2 mL of methanol and purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient (10-60% plus 0.05% TFA). The fractions containing the product were converted to free base by addition

of saturated aqueous NaHCO₃ and extraction with dichloromethane three times followed by drying (Na₂SO₄) and concentration in vacuo to yield pure title compound (32 mg, 25% theory).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.64 (d, 2H) and 2.68 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 513.2 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.80.

Example 21

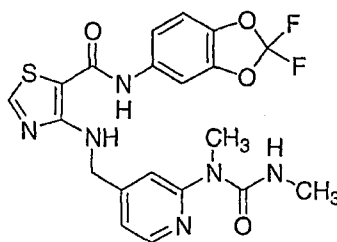
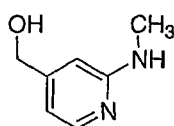
Preparation of 4-[[[2-[[[(ethylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



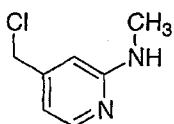
The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 93 mg of 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) and proportionate amounts of Intermediate L rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 17 h until an LCMS analysis of the reaction mixture showed substantial conversion to products. The resultant final crude mixture was evaporated at reduced pressure with warming to remove the DMF. The residue was diluted with 2 mL of methanol and purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient (10-60% plus 0.05 % TFA). The fractions containing the product were converted to free base by addition of saturated aqueous NaHCO₃ and extraction with dichloromethane three times followed by drying (Na₂SO₄) and concentration in vacuo to yield pure title compound (44 mg, 31% theory).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.64 (d, 2H) 3.17 (q, 2H) and 1.07 ppm (t, 3H); ES-MS *m/z* 527.2 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.90.

79

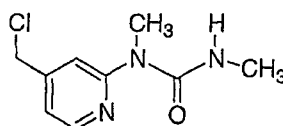
Example 21-a**Preparation of N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[(2-{methyl[(methylamino)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)methyl]amino}-1,3-thiazole-5-carboxamide****Step 1: Preparation of [2-(methylamino)pyridin-4-yl]methanol**

A solution of (2-chloropyridine-4-yl)methanol (from the preparation of Intermediate P, Step 1) and methylamine hydrochloride in pyridine is heated at 200 °C in a sealed tube for about 16 h. The solvent is removed by evaporation in vacuo and the crude product residue is purified by chromatography on silica gel using a gradient from dichloromethane to about 10 % methanol in dichloromethane.

Step 2 Preparation of 4-(chloromethyl)-N-methylpyridin-2-amine

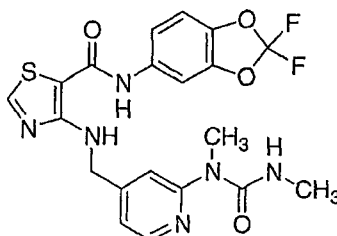
By using the general method of preparation of Intermediate E, Step 1 but substituting [2-(methylamino)pyridin-4-yl]methanol for (2-aminopyridin-4-yl)methanol, the Title compound is prepared.

Step 3. Preparation of N-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-N,N'-dimethylurea



The step is carried out using the method described for the preparation of Intermediate L but using the product of Step 2 above rather than 4-(chloromethyl)pyridin-2-amine and methyl isocyanate rather than ethyl isocyanate.

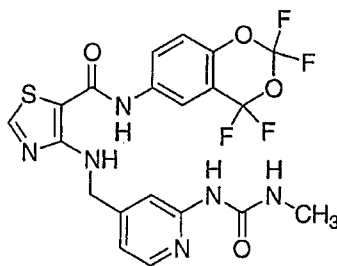
Step 4: Preparation of the Title Compound



The title compound can be prepared using the same method described for Example 1 but starting with 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and a proportionate amount of *N*-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]-*N,N'*-dimethylurea rather than Intermediate D. The reaction mixture is heated at 60 °C in a foil wrapped flask under nitrogen for between 2 and 24 h until an LCMS analysis of the reaction mixture shows substantial conversion to products. The resulting final crude mixture is diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated *in vacuo* to yield a residue that is purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient (usually 10-50%) with added 0.05-0.1 % TFA. The free base is prepared from the TFA salt by addition of saturated aqueous NaHCO₃ to the fractions containing the product and extraction with dichloromethane followed by drying of the extract (Na₂SO₄) and concentration *in vacuo* to yield pure title compound.

Example 21-o

Preparation of 4-((2-((2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

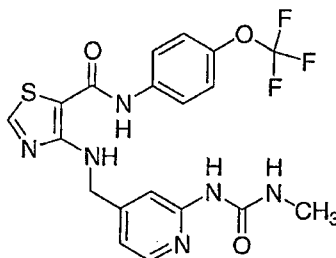


The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with 4-amino-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B-2) rather than Intermediate A and proportionate amounts of Intermediate N rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 24 h. The resulting final crude mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was washed 3 times with water and then with saturated brine. The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-100% ethyl acetate in hexane.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.62 (d, 2H) and 2.69 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 513.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.78.

Example 21-p

Preparation of 4-[(2-[(methylamino)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)methyl]amino}-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide



The title compound was prepared using the same method described for Example 21-o but starting with 4-amino-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B-3) rather than Intermediate B-2 and proportional amounts of

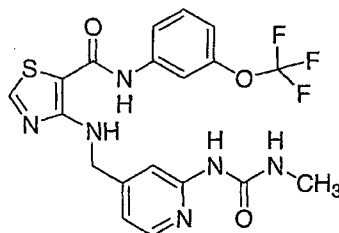
82

the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 24 h. The resulting final crude mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was washed 3 times with water and then with saturated brine. The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-100% ethyl acetate in hexane.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.62 (d, 2H) and 2.69 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 467.4 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.59.

Example 21-g

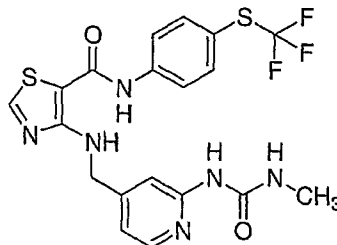
Preparation of 4-{{(2-{{(methylamino)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)methyl}amino}-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide



The title compound was prepared using the same method described for Example 21-o but starting with 4-amino-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B-4) rather than Intermediate B-2 and proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 24 h. The resulting final crude mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was washed 3 times with water and then with saturated brine. The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-100% ethyl acetate in hexane.

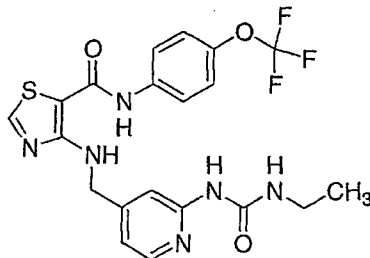
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.62 (d, 2H) and 2.69 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 467.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.61.

83

Example 21-x**Preparation of 4-[[2-[[[(methylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-[4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide**

The title compound was prepared using the same method described for Example 21-o but starting with 4-amino-N-[4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B-5) rather than Intermediate B-2 and proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 24 h. The resulting final crude mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was washed 3 times with water and then with saturated brine. The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-100% ethyl acetate in hexane.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.62 (d, 2H) and 2.70 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 483.4 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.75.

Example 21-y**Preparation of 4-[[2-[[[(ethylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide**

The title compound was prepared using the same method described for Example 21-o but starting with 4-amino-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B-3) rather than Intermediate B-2 and proportionate amounts of Intermediate L rather than Intermediate N and also proportional amounts of the other

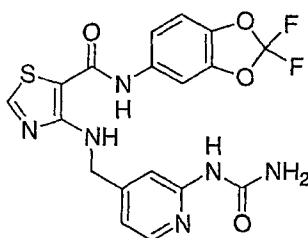
84

reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 24 h. The resulting final crude mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was washed 3 times with water and then with saturated brine. The extract was dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-100% ethyl acetate in hexane.

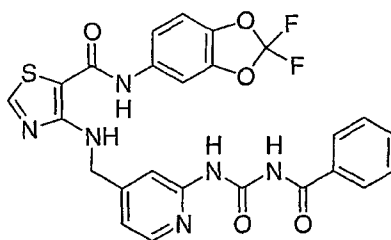
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.22 (bt, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 3.15 (m, 2H) and 1.06 ppm (t, 3H); ES-MS *m/z* 481.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.67.

Example 21-z

Preparation of 4-[(2-[(aminocarbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



Step 1: Preparation of 4-[(2-[(benzoylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



The title compound was prepared using the same method described for Example 1 but starting with proportionate amounts of N-([4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]amino)carbonyl)benzamide (Intermediate R) rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture was heated at 60 °C in a foil wrapped flask for 24 h. The resulting final crude mixture was diluted

45

with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was washed 3 times with water and then with saturated brine. The extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0-100% ethyl acetate in hexane.

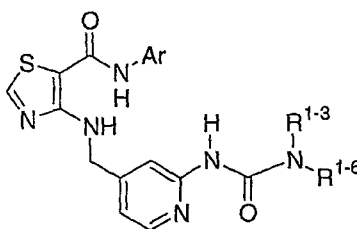
ES-MS m/z 553.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ and 575.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC RT (min) 3.44.

Step 2: Preparation of 4-[(2-[(aminocarbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

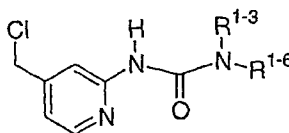
A suspension of 4-[(2-[(benzoylamino)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)methyl]amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (36 mg, 0.07 mmol) and potassium carbonate (9.0 mg, 0.07 mmol) in absolute ethanol (0.95 ml) was stirred at 85 °C in a sealed tube for 1.5 hr. The resultant mixture was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel using a gradient from 1-10% methanol in dichloromethane to yield pure title compound.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (very broad s, 2H), 6.80 (d, 1H), and 4.62 ppm (d, 2H); ES-MS m/z 449.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC RT (min) 2.47.

Examples 21-b to 21-x



Step 1: Preparation of various N-[4-(chloromethyl)pyridin-2-yl]ureas with other N'-substituents

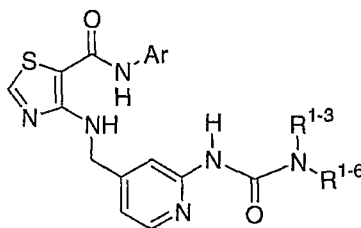


By using the methods described for preparation of Intermediate L and by substituting the appropriate alkyl or aryl isocyanate rather than ethylisocyanate in either DMF or dichloromethane as solvent, the intermediates with the above structure in which

86

the R¹⁻³ and R¹⁻⁶ groups are as found in examples 21-b to 21-g, 21-i, and 21-o to 21-w of Table A can be prepared. By using the methods described for the preparation of Intermediate E, step 2 but using the appropriate carbamoyl chloride rather than acetoxyacetyl chloride, the intermediates which lead to Examples 21-k to 21-n of Table A can be prepared. In all cases the appropriate isocyanate or carbamoyl chloride is either commercially available or the synthesis is straightforward to one skilled in the art and is reported in the general literature.

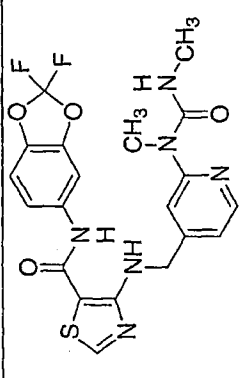
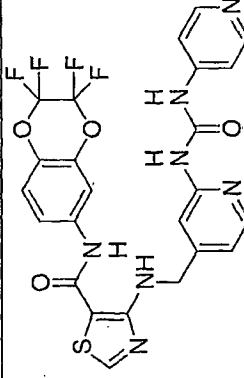
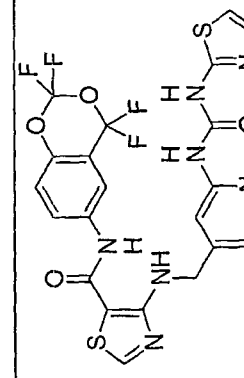
Step 2: Preparation of the Title Compounds



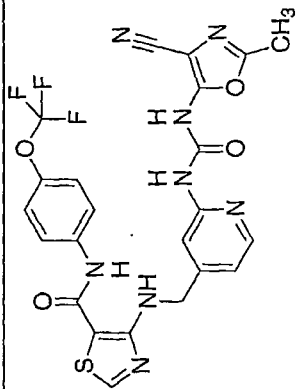
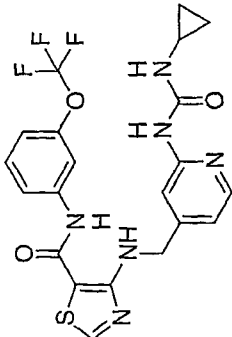
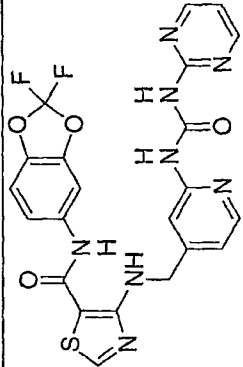
The title compounds can be prepared using the same method described for Example 1 but starting with either 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) or another material from the list of Intermediates B, B-2, B-3, B-4 or B-5 instead of Intermediate A and proportionate amounts of the appropriate Intermediate from Step 1 above rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture is heated at 60 °C in a foil wrapped flask for between 2 and 24 h until an LCMS analysis of the reaction mixture shows substantial conversion to products. The resulting final crude mixture is diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that is purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient (usually 10-50%) with added 0.05-0.1 % TFA. The free base is prepared from the TFA salt by addition of saturated aqueous NaHCO₃ to the fractions containing the product and extraction with dichloromethane followed by drying of the extract (Na₂SO₄) and concentration in vacuo to yield pure title compound. In the case of Title compounds 21-h and 21-j, the initial blocked products 21-g and 21-i respectively are converted to the final Title compounds by treatment with potassium carbonate in methanol or ethanol. Structures and names of the Title Compounds 21-a to 21-x are shown in Table A.

87

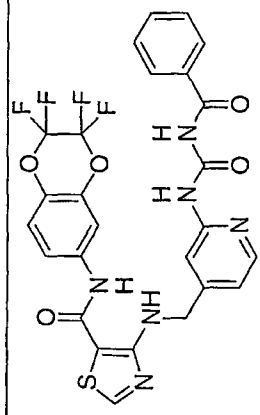
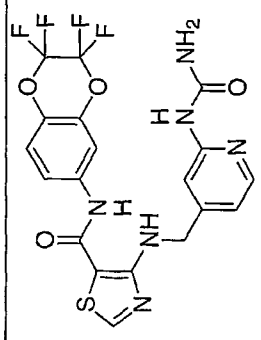
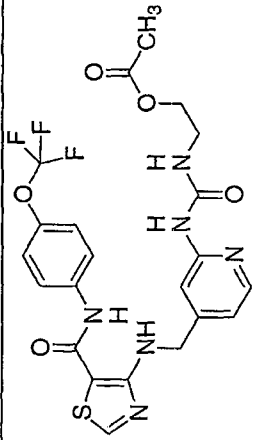
Table A

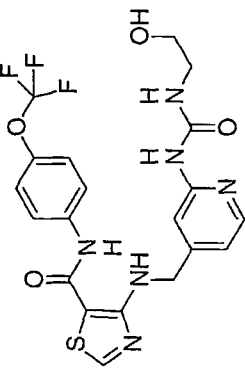
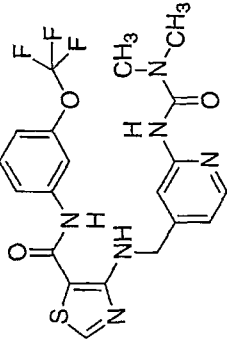
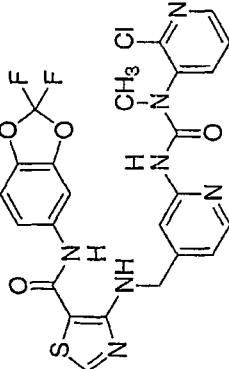
Example Number	Structure	Name
21-a		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[[2-[(methylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-b		4-[[2-[[pyridin-4-ylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-c		N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-4-[[2-[[1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino-1,3-thiazole-5-carboxamide

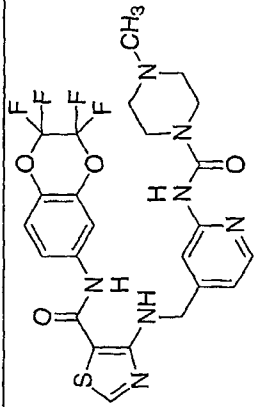
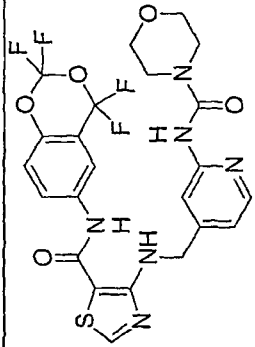
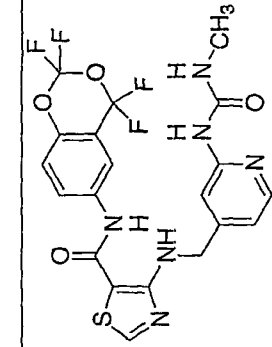
88

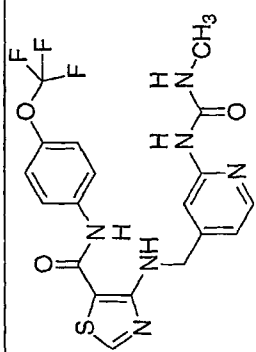
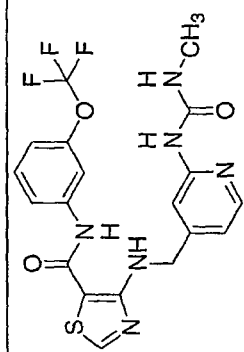
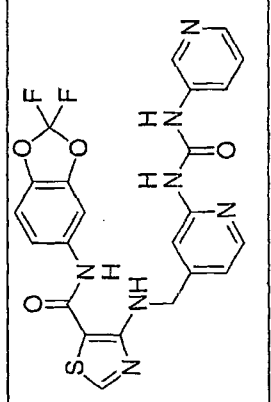
21-d		4-([2-([4-cyano-2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)amino]carbonyl)amino)pyridin-4-yl)methyl]amino)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-e		4-([2-([cyclopropylamino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino)-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-f		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-([2-([pyrimidin-2-ylamino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide

89

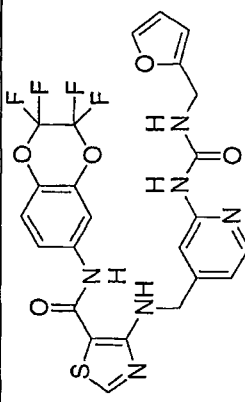
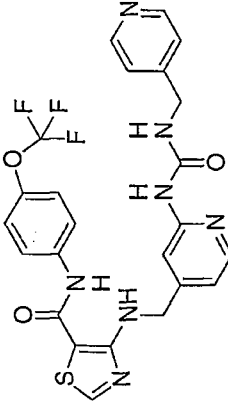
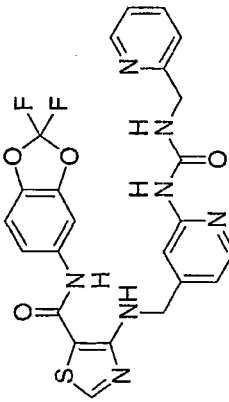
21-g		4-[[2-[[[(benzoylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-h		4-[[2-[(aminocarbonyl)amino]pyridin-4-yl]methyl]amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-i		2-[[4-([5-([4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino)carbonyl]-1,3-thiazol-4-yl]amino)methyl]pyridin-2-yl]amino]carbonyl]amino]ethyl acetate

21-j		4-({[2-({[2-hydroxyethyl]amino}carbonyl)pyridin-4-yl]methyl}amino)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-k		4-({[2-({[2-(dimethylamino)carbonyl]pyridin-4-yl]methyl}amino)-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-l		4-({[2-({[2-chloropyridin-3-yl](methyl)amino]carbonyl)pyridin-4-yl]methyl}amino)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

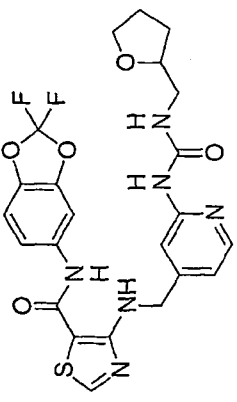
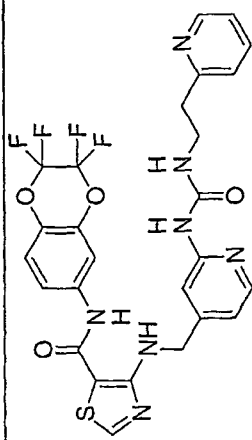
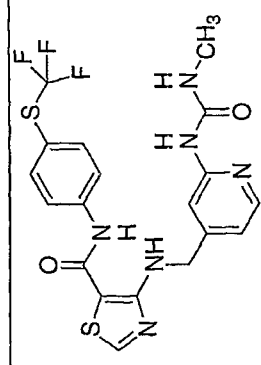
21-m		4-methyl-N-(4-{{(5-{{[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]carbonyl}-1,3-thiazol-4-yl)amino]methyl}pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxamide
21-n		N-(4-{{(5-{{[(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)amino]carbonyl}-1,3-thiazol-4-yl)amino]methyl}pyridin-2-yl)morpholine-4-carboxamide
21-o		4-{{(2-{{[(methylamino)carbonyl]amino}-yl)methyl]amino}-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

21-p		4-[[[2-[[[(methylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-q		4-[[[2-[[[(methylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-r		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[[[2-[[[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide

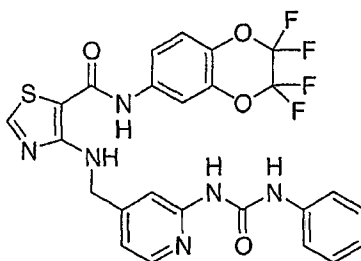
93

21-s		4-({[2-({[2-furylmethyl]amino}carbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl}amino)-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-t		4-({[2-({[pyridin-4-ylmethyl]amino}carbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl}amino)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-u		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-({[2-({[pyridin-2-ylmethyl]amino}carbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide

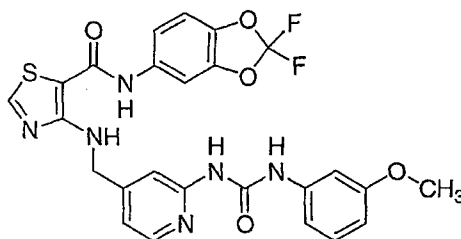
94

21-v		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-([2-([[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]amino)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)methyl]amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-w		4-([2-([[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]carbonyl]amino)pyridin-4-yl)methyl]amino)-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide
21-x		4-([2-([[(methylamino)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)methyl]amino)-N-[4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide

45

Example 22**Preparation of 4-[(2-[(anilinocarbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide**

The title compound is prepared using the same method described for Example 1 but starting with 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide rather than 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate B) and proportionate amounts of Intermediate M rather than Intermediate D and also proportional amounts of the other reaction components. The reaction mixture is heated at 60 °C in a foil wrapped flask for between 2 and 24 h until an LCMS analysis of the reaction mixture shows substantial conversion to products. The resulting final crude mixture is diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that is purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient (usually 10-50%) with added 0.05-0.1 % TFA. The free base is prepared from the TFA salt by addition of saturated aqueous NaHCO₃ to the fractions containing the product and extraction with dichloromethane followed by drying of the extract (Na₂SO₄) and concentration in vacuo to yield pure title compound.

Example 23**Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[(2-[(3-methoxyphenyl)amino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide**

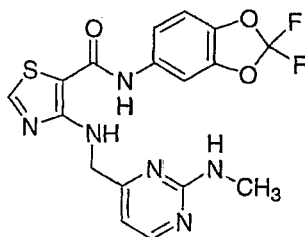
9b

A mixture of 4-[[2-aminopyridin-4-yl)methyl]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Example 15, 0.18 mmol), 1-isocyanato-3-methoxybenzene (0.18 mmol) and *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine (2 drops) in dichloromethane (1.5 mL) is stirred for 16 h under nitrogen. The product may crystallize out of solution, in which case it is collected by filtration, washed with dichloromethane, methanol and diethyl ether and dried in vacuo to yield pure title compound.

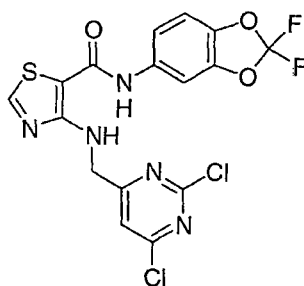
As a general procedure for the reaction of 4-[[2-aminopyridin-4-yl)methyl]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Example 15) with other isocyanates, if the product does not crystallize as a pure material, it is evaporated and either purified by chromatography on silica gel using a gradient from 0 to 100% ethyl acetate in hexane or by preparative C18 HPLC using a water to acetonitrile gradient (usually 10-50%) with added 0.05-0.1 % TFA. Free base is prepared from the TFA salt by addition of saturated aqueous NaHCO₃ to the fractions containing the product and extraction with dichloromethane followed by drying of the extract (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield pure title compound.

Examples 24

Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[[2-(methylamino)pyrimidin-4-yl)methyl]amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide



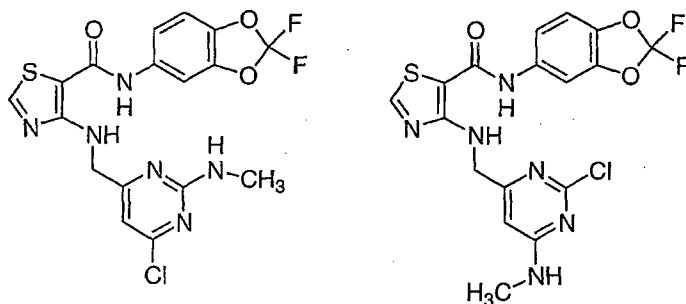
Step 1. Preparation of 4-[[2,6-dichloropyrimidin-4-yl)methyl]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



A mixture of 2,4-dichloro-6-(chloromethyl)pyrimidine (Intermediate O, 99 mg, 0.5 mmol) and sodium iodide (75 mg, 0.5 mmol) in anhydrous DMF (0.5 mL) was stirred under nitrogen until a solution was formed and then 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A, 100 mg, 0.33 mmol) was added. The resulting mixture was heated and stirred under nitrogen at 40 °C for 4 h and then at 59 °C overnight. After TLC analysis had shown some remaining thiazole starting material, additional 2,4-dichloro-6-(chloromethyl)pyrimidine (30 mg) was added and the reaction mixture again was heated at 59 °C for another 2 h. The resulting final crude mixture was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 10-40 % ethyl acetate in hexane. The yield of pure material was 15 mg (10%).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.60 (s, 1H), 7.97 (bt, 1H), 7.67 (d, 1H, meta coupling), 7.35 (s, 1H), 7.18 (bs, 1H), 7.07 (s, 2H) and 4.84 ppm (d, 2H); ES-MS *m/z* 459.9 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 3.78.

Step 2. Preparation of 4-([6-chloro-2-(methylamino)pyrimidin-4-yl]methyl)amino)-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide and 4-([2-chloro-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]methyl)amino)-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



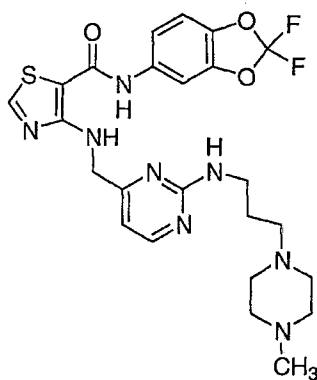
A solution of 4-([2,6-dichloropyrimidin-4-yl]methyl)amino)-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (the product of step 1, 0.2 mmol) and methylamine (0.4 mmol) in methanol (1.2 mL) is stirred in a sealed tube until HPLC indicates a substantial conversion to products. The products are purified by direct injection on a preparative HPLC to yield purified isomers wherein the 2-(methylamino)pyrimidin-4-yl isomer is expected to be the major product.

Step 3. Preparation of the Title Compound

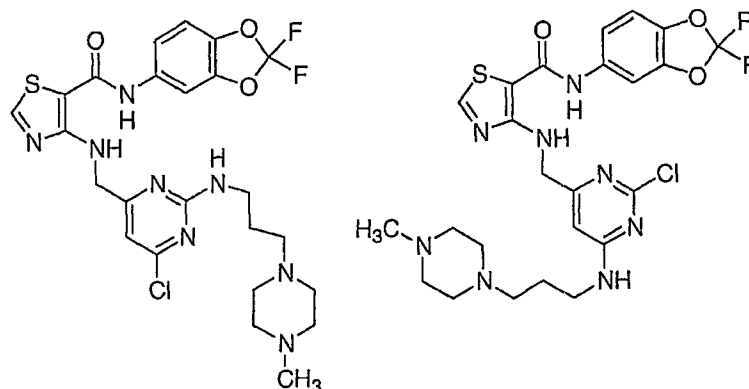
A mixture of 4-({[6-chloro-2-(methylamino)pyrimidin-4-yl]methyl}amino)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (the minor product of step 2, 0.18 mmol) plus palladium (II) hydroxide (0.36 mmol) and ammonium formate (1.76 mmol) in ethyl acetate (15 mL) and methanol (15 mL) is stirred with heating at reflux for 16 h. The product solution is filtered using Celite® filter aid and evaporated in vacuo and the residue is purified by preparative C18 HPLC using a gradient from 5 to 45% acetonitrile in water plus 0.1% TFA. Evaporation of product containing fractions yields pure compounds as TFA salts. Alternatively, the fractions containing the product are mixed with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with dichloromethane. The extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield pure free base title compound.

Examples 25

Preparation of N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-{{(2-{{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)methyl}amino}-1,3-thiazole-5-carboxamide



Step 1. Preparation of 4-{{(6-chloro-2-{{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)methyl}amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide and 4-{{(2-chloro-6-{{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)methyl}amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



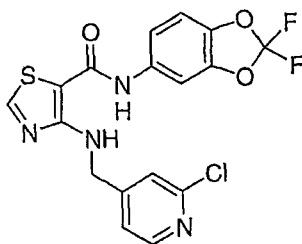
A solution of 4-[[[(2,6-dichloropyrimidin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (the product of step1, Example 24, 0.09 mmol), 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-amine (0.26 mmol) and 2 drops aqueous HCl (1 N) in isopropanol (3 mL) is stirred in a sealed tube for 16 h or until LCMS indicates substantial conversion to products. The product mixture is filtered, evaporated and purified by preparative C18 HPLC to yield pure separated isomers in which the first compound above is expected to be the minor product.

Step 2. Preparation of the Title Compound.

A mixture of 4-[[[(6-chloro-2-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (0.1 mmol) plus palladium (II) hydroxide (0.01 mmol) and ammonium formate (0.71 mmol) in ethanol (2.5 mL) is reacted in a sealed microwave reactor tube at 150 °C for 0.5 h. The product solution is filtered using Celite® filter aid and evaporated in vacuo and the residue is purified by preparative C18 HPLC using a gradient from 10 to 50% acetonitrile in water plus 0.1% TFA. Evaporation of product containing fractions yields pure compounds as TFA salts. Alternatively, the fractions containing the product are mixed with saturated aqueous NaHCO₄ and extracted with dichloromethane. The extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield pure free base title compound.

Example 26

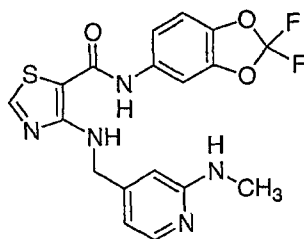
Preparation of 4-[[[(2-chloropyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide



The title compound is prepared using the same method described for Example 1 but starting with 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide and proportionate amounts of Intermediate P rather than Intermediate D.

Example 27

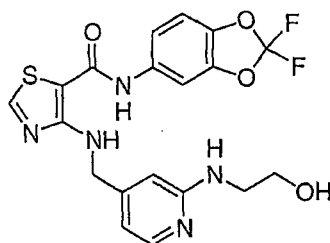
Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-({[2-(methylamino)pyridin-4-yl]methyl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide



A solution of 4-{{[2-(4-chloropyridin-4-yl)methyl]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Example 26, 0.48 mmol) and methylamine hydrochloride (4.79 mmol) in pyridine (3 mL) is heated at 200 °C in a sealed tube for 16 h. The resulting solution is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are washed with saturated NaHCO₃ and then brine. The extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that is purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient plus 0.1% TFA to yield pure title compound after conversion to free base as described in the preparation of Example 25.

Example 28

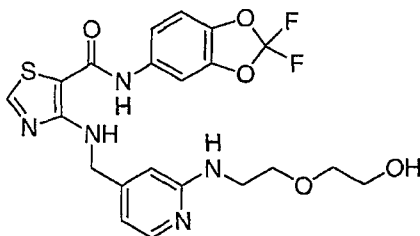
Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-({[2-[(2-hydroxyethyl)amino]pyridin-4-yl]methyl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide



A solution of 4-[[[(2-chloropyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Example 26, 0.48 mmol) and 2-aminoethanol (4.79 mmol) in pyridine (3 mL) is heated at 200 °C in a sealed tube for 16 h. The resulting solution is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are washed with saturated NaHCO₃ and then brine. The extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that is purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient plus 0.1% TFA to yield pure title compound after conversion to free base as described in the preparation of Example 25.

Example 29

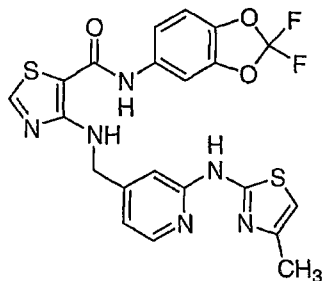
Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[[[(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]amino)pyridin-4-yl)methyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide



A solution of 4-[[[(2-chloropyridin-4-yl)methyl]amino]-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Example 26, 0.48 mmol) and 2-(2-aminoethoxy)ethanol (4.79 mmol) in pyridine (3 mL) is heated at 200 °C in a sealed tube for 16 h. The resulting solution is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are washed with saturated NaHCO₃ and then brine. The extracts are dried (Na₂SO₄) and evaporated in vacuo to yield a residue that is purified by preparative C18 HPLC using water to acetonitrile gradient plus 0.1% TFA to yield pure title compound after conversion to free base as described in the preparation of Example 25.

Example 30

Preparation of *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-[(2-[(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]pyridin-4-yl)methyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide



The title compound is prepared using the same method described for Example 1 but starting with 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Intermediate A) and proportionate amounts of 4-(chloromethyl)-*N*-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-2-amine (Intermediate Q) rather than Intermediate D.

B. Evaluation of physiological activity

The utility of the compounds of the present invention can be illustrated, for example, by their activity in the P-AKT/PKB Cytoblot Assay described below.

The involvement of the P-AKT/PKB[PI3K/Akt] pathway as a target for cancer chemotherapy has been recognized in the art. For example, see F. Chang et al, *Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy*, Leukemia, 2003, 17: p. 590-603; K. A. West et al, *Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance*, Drug Resistance Updates, 2002, 5: p. 234-248; and P. Sen et al, *Involvement of the Akt/PKB signaling pathway with disease processes*, Molecular and Cellular Biochemistry, 2003, 253: p. 241-246.

P-AKT/PKB Cytoblot Assay Protocol with H209 Cells

H209 small cell lung carcinoma cells in log phase were plated at 50,000 cells/well in 96-well poly-lysine coated, clear bottom/ black-sided plates (Becton-Dickinson, USA Cat # 354640) in 100 µl RPMI medium containing 0.1% (w/v) BSA, and incubated overnight at 37°C in 5% CO₂ incubator. The following day, compounds (10 mM stock solutions in DMSO) were added to the plates to generate final concentrations of 0.0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 and 10 µM for IC₅₀ determinations and incubated for 1 hour at 37 °C. Cells were then left untreated or stimulated with Stem Cell Factor (SCF: Biosource Cat # PHC2116) at a final concentration of 25 ng/mL for 5 minutes at 37 °C in 5% CO₂ incubator. The media was then removed using a vacuum manifold and the cells were washed once with Tris Buffered Saline (TBS). Cells were then fixed by adding 200 µl of cold 3.7% (v/v) formaldehyde in TBS to each well for 15 minutes at 4 °C. After removal of the formaldehyde, the cells were treated with the addition of 50 µl of methanol (at – 20 °C) to each well for 5 minutes. After removal of the methanol, 200 µl of 1% (w/v) BSA in TBS was added to each well to block non-specific antibody binding sites and the plate was incubated at room temperature for 30 minutes.

After removal of the blocking buffer, 50 µl of p-(S473) AKT rabbit polyclonal antibody (Cell Signaling, USA Cat # 9277S) was added at a dilution of 1:250 in 0.1% (w/v) BSA in TBS, and the plate was incubated at room temperature for 1 hour. Plates

were then washed 3 times with cold TBS containing 0.05% (v/v) Tween 20 (TBS-T) and 100 μ l of Horseradish peroxidase (HRP)-conjugated goat-anti-rabbit antibody (Amersham, USA Cat # NA934V) at a dilution of 1:250 in TBS-T was added and the plate was incubated at room temperature for 1h. After washing with ice-cold TBS-T four times, 100 μ l of Enhanced Chemiluminescence (ECL) reagent (Amersham, USA Cat# RPN2209) was added to each well and mixed on a mini-orbital shaker for 1 min. The plate was then read on a Perkin Elmer Victor 5 Multilabel Counter (#1420-0421).

Compounds of examples 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 and 21 were tested in the above P-AKT/PKB Cytoblot assay, with the result that these examples exhibited IC₅₀ values of less than 500 nM. In one embodiment, the present invention relates to a compound which exhibits an IC₅₀ value of less than 500 nM in this assay.

The utility of the compounds of the present invention can also be illustrated, for example, by their activity in the phosph-ERK Assay described below.

Growth-factor induction of the RAS/MEK/ERK signaling pathway leads to the induction of phosphorylation of a number of proteins including phospho-ERK (See C. J. Marshall, *MAP kinase kinase kinase, MAP kinase kinase and MAP kinase*, Current Opinions in Genetic Development, 1994, 4: p. 82-89). The importance of this pathway in cancer biology has been recognized in the art. Activation of the RAS signaling pathway is an important mechanism by which cancer develops (R. Herrera, et al, *Unraveling the complexities of the Raf/MAP kinase pathway for pharmacological intervention*, Trends Mol. Med., 2002, 8: p. S27-31). Mutational activation of RAS or downstream effectors as well as growth factor induction of this pathway leads to increased tumor cell proliferation and survival (A. A. Adjei, *Blocking oncogenic RAS signaling for cancer therapy*, J. Natl. Cancer Inst., 2001, 93(14): p. 1062-1074; J Schlessinger, Cell signaling by receptor tyrosine kinases, Cell, 2000, 103: p. 211-225).

Phospho-ERK Cytoblot Assay Protocol with MDA-MB 231 Cells

MDA-MB-231 cells in log phase were plated at 25,000 cells/well in 96-well opaque plates (Falcon, USA Cat # 353296) in 100 μ L RPMI medium containing 10% (w/v) FBS, and incubated overnight at 37°C in 5% CO₂ incubator. The following day, the growth medium was removed from the plate by aspiration and replaced with RPMI medium containing

105

0.1% BSA and example compounds diluted to generate final concentrations of 0.0, 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 and 3 μM . Cells were incubated with compound for 1 hour at 37°C in a 5% CO_2 incubator. The media was then removed from the plate by aspiration and the cells were washed once with 180 μL /well cold Tris Buffered Saline (TBS). After removal of the wash buffer, the cells were fixed by adding 180 μL of cold 3.7% (v/v) formaldehyde in TBS to each well for 1 hour at 4°C. After removal of the formaldehyde, the cells were treated with the addition of 60 μL of -20°C methanol to each well for 5 minutes at 4 °C. The methanol was removed and the cells were washed with 180 μL /well of 5% (w/v) BSA in TBS. To block non-specific antibody binding sites, each well was treated with 180 μL /well 5% BSA (w/v) in TBS for thirty minutes at room temperature. After removal of the blocking buffer, 50 μL of an anti-phospho-p44/42 MAP kinase (Thr202/Tyr204) rabbit polyclonal antibody (Cell Signaling, USA Cat # 9101) was added to each well at a dilution of 1:1000 in 5% (w/v) BSA in TBS, and the plate was incubated at 4 °C overnight. Plates were then washed three times with 300 μL /well TBS at room temperature. The plates were then incubated with 50 μL of Horseradish peroxidase (HRP)-conjugated goat-anti-rabbit antibody (Amersham, USA Cat. # NA934V) at a dilution of 1:1000 in 5% BSA-TBS at room temperature for 1 hr. After washing the plate three times with 300 μL /well TBS, 60 μL of Enhanced Chemiluminescence (ECL) reagent (Amersham, USA Cat# RPN2209) was added to each well and incubated at room temperature for five minutes. The plate was then read on a Perkin Elmer Victor 5 Multilabel Counter (#1420-0421).

The compounds of examples 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 20 and 21 were tested and showed an IC_{50} value of less than 3 μM in this assay. In one embodiment, the present invention relates to a compound which exhibits an IC_{50} value of less than 3 μM .

The utility of the compounds of the present invention can also be illustrated, for example, by their activity in the flk-1(murine VEGFR2) Assay described below.

The VEGF-VEGFR2 signaling pathway has been extensively characterized as an important regulator of angiogenesis and tumor angiogenesis (See G. Yancopoulos et al, *Vascular-specific growth factors and blood vessel formation*, Nature, 2000, **407**: p.. 242-248; D. Shweiki et al, *Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: Implications for tumor*

angiogenesis, Proc. Natl. Acad. Sci, 1995, **92**: p. 768-772). Inhibition of tumor cell growth by blocking this pathway has been well documented in the art. Administration of soluble VEGFR2 receptors inhibits the growth of a wide variety of tumors (See C. Bruns et al, *Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal liver metastases*, Cancer, 2000, **89**: p. 495-499; B. Millauer et al, *Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative FLK-1 mutant*, Nature, 1994, **367**: p. 576-579). Neutralizing antibodies to VEGF or VEGFR2 and VEGF antisense suppress tumor growth *in vivo* (See K. Kim et al, *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo*, Nature, 1993, **362**: p. 841-844; M. Prewett et al, *Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors*, Cancer Research, 1999, **59**: p. 5209-5218; M. Saleh et al, *Inhibition of growth of C6 glioma cells in vivo by expression of antisense vascular endothelial growth factor sequence*, Cancer Research, 1996, **56**: p. 393-401).

Flk-1 (murine VEGFR-2) Biochemical Assay

This assay was performed in 96-well opaque plates (Costar, USA Cat #3915) in the TR-FRET format. Reaction conditions were as follows: 10 μ M ATP, 25 nM poly (Glu,Tyr)-biotin (CIS BIO International, USA Cat#61GT0BLD), 2 nM Eu-labelled phospho-Tyr Ab (Perkin Elmer, USA Cat#AD0067), 10 nM Streptavidin-APC (Perkin Elmer, USA Cat#CR130-100), 7 nM Flk-1 (kinase domain), 1% DMSO, 50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 0.015% BRIJ, 0.1 mg/mL BSA, 0.1% mercapto-ethanol. Prior to the addition of enzyme, compounds were added to final concentrations ranging from 10 μ M to 4.56 nM in 1% DMSO. The reaction was initiated upon addition of enzyme. Final reaction volume in each well was 100 μ L. Time-resolved fluorescence was read after excitation at 340 nM. Emission readings were taken at both 665 and 615 nM on a Perkin Elmer Victor V Multilabel counter at 1.5 - 2.0 hrs after reaction initiation. Signal was calculated as follows: Emission 665 nm/ Emission 615 nM x 10000 for each well.

The compounds of examples 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 21 were tested and showed an IC₅₀ value of less than 500 nM in this assay. In one embodiment, the present invention relates to a compound which exhibits an IC₅₀ value of less than 500 nM.

PT

Method of Treating

Another embodiment of the present invention thus relates to a method of using the compounds described above, including salts thereof and corresponding compositions thereof, as cancer chemotherapeutic agents. This method comprises administering to a patient an amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is effective to treat the patient's cancer. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment for a particular cancer. Cancers include but are not limited to solid tumors, such as cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid, parathyroid and their distant metastases. Those disorders also include lymphomas, sarcomas, and leukemias.

Examples of breast cancer include, but are not limited to invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, ductal carcinoma in situ, and lobular carcinoma in situ.

Examples of cancers of the respiratory tract include, but are not limited to small-cell and non-small-cell lung carcinoma, as well as bronchial adenoma and pleuropulmonary blastoma.

Examples of brain cancers include, but are not limited to brain stem and hypophthalmic glioma, cerebellar and cerebral astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, as well as neuroectodermal and pineal tumor.

Tumors of the male reproductive organs include, but are not limited to prostate and testicular cancer. Tumors of the female reproductive organs include, but are not limited to endometrial, cervical, ovarian, vaginal, and vulvar cancer, as well as sarcoma of the uterus.

Tumors of the digestive tract include, but are not limited to anal, colon, colorectal, esophageal, gallbladder, gastric, pancreatic, rectal, small-intestine, and salivary gland cancers.

Tumors of the urinary tract include, but are not limited to bladder, penile, kidney, renal pelvis, ureter, and urethral cancers.

Eye cancers include, but are not limited to intraocular melanoma and retinoblastoma.

108

Examples of liver cancers include, but are not limited to hepatocellular carcinoma (liver cell carcinomas with or without fibrolamellar variant), cholangiocarcinoma (intrahepatic bile duct carcinoma), and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.

Skin cancers include, but are not limited to squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, malignant melanoma, Merkel cell skin cancer, and non-melanoma skin cancer.

Head-and-neck cancers include, but are not limited to laryngeal / hypopharyngeal / nasopharyngeal / oropharyngeal cancer, and lip and oral cavity cancer.

Lymphomas include, but are not limited to AIDS-related lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoma of the central nervous system.

Sarcomas include, but are not limited to sarcoma of the soft tissue, osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphosarcoma, and rhabdomyosarcoma.

Leukemias include, but are not limited to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and hairy cell leukemia.

These disorders have been well characterized in humans, but also exist with a similar etiology in other mammals, and can be treated by administering pharmaceutical compositions of the present invention.

The compounds of this invention can be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. For example, the compounds of this invention can be combined with known anti-hyper-proliferative, chemotherapeutic, or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

Optional anti-hyper-proliferative agents which can be added to the composition include but are not limited to compounds listed on the cancer chemotherapy drug regimens in the 11th Edition of the *Merck Index*, (1996), such as cisplatin.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with this invention include but are not limited to those compounds acknowledged to be used in the treatment of neoplastic diseases in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996) such as idarubicin.

PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

C. Operative examples relating to pharmaceutical compositions

The active compound can act systemically, locally or both. For this purpose it can be administered in a suitable manner, such as for example by oral, parenteral, pulmonary, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival or aural administration or in the form of an implant or stent. The active compound can be administered in forms suitable for these modes of administration.

Suitable forms of oral administration are those according to the prior art which function by releasing the active compound rapidly or in a modified or controlled manner and which contain the active compound in a crystalline, amorphous, or dissolved form, for example tablets (which can be uncoated or coated, for example with enteric coatings or coatings which dissolve after a delay in time or insoluble coatings which control the release of the active compound), tablets or films (wafers), which disintegrate rapidly in the oral cavity, films/lyophilisates, capsules (e.g. hard or soft gelatin capsules), dragées, pellets, powders, emulsions, suspensions and solutions. An overview of application forms is given in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

Parenteral administration can be carried out by avoiding an absorption step (e.g. by intravenous, intraarterial, intracardial, intraspinal or intralumbar administration) or by including absorption (e.g. by intramuscular, subcutaneous, intracutaneous or intraperitoneal administration). Suitable parenteral administration forms are for example injection and infusion formulations in the form of solutions, suspensions, emulsions, lyophilisates and sterile powders. Such parenteral pharmaceutical compositions are described in Part 8, Chapter 84 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

Suitable forms of administration for the other modes of administration are for example inhalation devices (such as for example powder inhalers, nebulizers), nasal drops, solutions and sprays; tablets or films/wafers for lingual, sublingual or buccal administration or capsules, suppositories, ear and eye preparations, vaginal capsules, aqueous suspensions (lotions or shaking mixtures), lipophilic suspensions, ointments,

M1

creams, transdermal therapeutic systems, milky lotions, pastes, foams, dusting powders, implants or stents.

The active compounds can be converted into the abovementioned forms of administration in a manner known to the skilled man and in accordance with the prior art using inert, non-toxic, pharmaceutically suitable auxiliaries. The latter include for example excipients (e.g. microcrystalline cellulose, lactose, mannitol, etc.), solvents (e.g. liquid polyethylene glycols), emulsifiers and dispersants or wetting agents (e.g. sodium dodecyl sulfate, polyoxysorbitan oleate etc.), binders (e.g. polyvinyl pyrrolidone), synthetic and/or natural polymers (e.g. albumin), stabilizers (e.g. antioxidants, such as, for example, ascorbic acid), dyes (e.g. inorganic pigments such as iron oxides) or taste- and/or odour-corrective agents.

The total amount of the active ingredient to be administered will generally range from about 0.01 mg/kg to about 200 mg/kg, and preferably from about 0.1 mg/kg to about 20 mg/kg body weight per day. A unit dosage may contain from about 0.5 mg to about 1500 mg of active ingredient, and can be administered one or more times per day. The daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The daily oral dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight.

It may however be necessary to deviate from the abovementioned quantities, depending on the body weight, mode of administration, the individual patient response to the active compound, the type of preparation and the time or interval of administration.

If used as active compounds, the compounds according to the invention are preferably isolated in more or less pure form, that is more or less free from residues from the synthetic procedure. The degree of purity can be determined by methods known to the chemist or pharmacist (see Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo). Preferably the compounds are greater than 99% pure (w/w), while purities of greater than 95%, 90% or 85% can be employed if necessary.

The compounds according to the invention can be converted into pharmaceutical preparations as follows:

Tablet:

Composition:

100 mg of the compound of Example 1, 50 mg of lactose (monohydrate), 50 mg of maize starch (native), 10 mg of polyvinylpyrrolidone (PVP 25) (from BASF, Ludwigshafen, Germany) and 2 mg of magnesium stearate.

Tablet weight 212 mg, diameter 8 mm, curvature radius 12 mm.

Preparation:

The mixture of active component, lactose and starch is granulated with a 5% solution (m/m) of the PVP in water. After drying, the granules are mixed with magnesium stearate for 5 min. This mixture is moulded using a customary tablet press (tablet format, see above). The moulding force applied is typically 15 kN.

Orally administrable suspension:

Composition:

1000 mg of the compound of Example 1, 1000 mg of ethanol (96%), 400 mg of Rhodigel (xanthan gum from FMC, Pennsylvania, USA) and 99 g of water.

A single dose of 100 mg of the compound according to the invention is provided by 10 ml of oral suspension.

Preparation:

The Rhodigel is suspended in ethanol and the active component is added to the suspension. The water is added with stirring. Stirring is continued for about 6h until the swelling of the Rhodigel is complete.

It is believed that one skilled in the art, using the preceding information, can utilize the present invention to its fullest extent. It should be apparent to one of ordinary skill in the art that changes and modifications can be made to this invention without departing

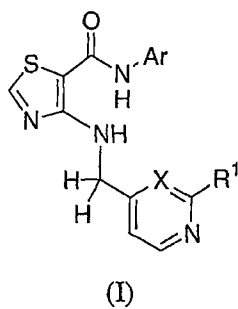
213

from the spirit or scope of the invention as it is set forth herein. Other embodiments of the invention will be apparent to the skilled in the art from a consideration of this specification or practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with the true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

CLAIMS:

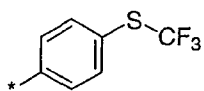
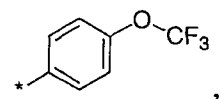
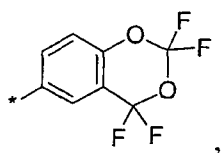
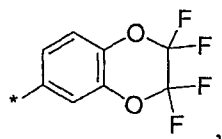
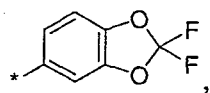
We claim:

1. A compound of formula (I)

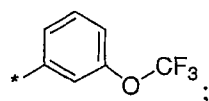


wherein

Ar is selected from the group consisting of



and



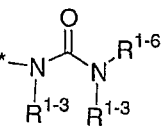
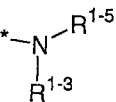
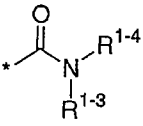
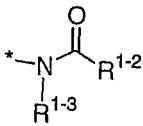
X is CH or N;

R^1 is selected from the group consisting of

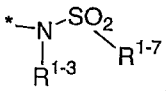
115

H,

halogen,



and



wherein

R¹⁻² is selected from the group consisting of

H,

(C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl can be substituted with 0,

1, or 2 groups independently selected from

hydroxy,

(C₁-C₄)alkylamino,

(C₁-C₄)acyloxy,

(C₁-C₄)alkoxy, and

(C₂-C₄)alkoxy substituted with 0,1 or 2 (C₁-

C₄)alkoxy groups,

5- or 6-membered heteroaryl,

and

116

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,
and

wherein said (C₁-C₄)alkyl is independently optionally substituted with F up to the perfluoro level;

R¹⁻³ is H or (C₁-C₄)alkyl;

R¹⁻⁴, R¹⁻⁵ and R¹⁻⁶ are selected from the group consisting of
H,

indan-5-yl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0,1 or 2 groups selected from the group consisting of

cyano,

halo,

nitro,

(C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl is optionally substituted with 0, 1, or 2 groups selected from

(C₁-C₄)alkylamino,

(C₁-C₄)acyloxy,

(C₁-C₄)alkoxy,

and

(C₂-C₄)alkoxy substituted with up to 0, 1 or 2 (C₁-C₄)alkoxy groups,

(C₃-C₆)cycloalkyl substituted with 0,1 or 2 groups selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and halo,

and

(C₁-C₆)alkyl,

117

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with
0 or 1 group selected from the group consisting of

NH₂,

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0, 1, 2 or 3 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

independently optionally substituted with

fluorine up to the perfluoro level,

carboxyl,

(C₁-C₄)alkoxycarbonyl

(C₁-C₄)alkylamino,

aminocarbonyl,

(C₁-C₄)alkylsulfonyl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups

independently selected from the group consisting of

(C₁-C₄)alkyl, halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl independently

substituted with 0, 1, 2 or 3 groups selected from the

group consisting of (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy,

cyano, halo, and nitro

and

heterocyclyl independently substituted with 0, 1, 2 or

3 groups selected from the group consisting of

(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and halo,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with

0, 1 or 2 OH or halo groups,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally

substituted with F up to the perfluoro level;

and

158

R^{1-3} and R^{1-4} , R^{1-3} and R^{1-5} , and R^{1-3} and R^{1-6} , when attached to the same nitrogen atom, may form, together with the N atom to which they are attached, a 5- or 6-membered saturated heterocyclic ring selected from pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and piperizinyl optionally substituted on N with (C₁-C₄)alkyl,

R^{1-7} is independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl is substituted with 0, 1 or 2 groups

selected from the group consisting of

(C₁-C₄)alkylamino,

(C₁-C₄)acyloxy,

(C₁-C₄)alkoxy,

and

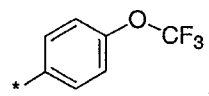
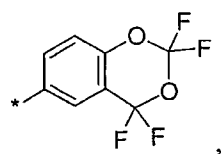
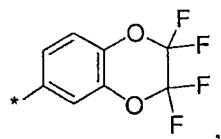
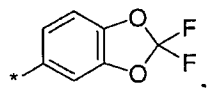
(C₂-C₄)alkoxy substituted with 0, 1 or 2

(C₁-C₄)alkoxy groups;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

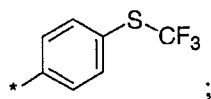
2. The compound of claim 1, wherein

Ar is selected from the group consisting of



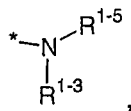
and

119

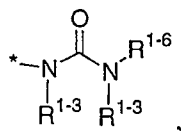


X is CH;

R¹ is selected from the group consisting of



and



wherein

R¹⁻³ is H or (C₁-C₄)alkyl,

R¹⁻⁵ and R¹⁻⁶ are selected from the group consisting of

H,

indan-5-yl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently selected

from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, halo, nitro,

(C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl substituted with 0, 1 or 2 groups

selected from the group consisting of

cyano,

halo,

nitro,

(C₁-C₄)alkyl,

wherein said (C₁-C₄)alkyl is optionally substituted

with 0, 1, or 2 groups selected from

(C₁-C₄)alkylamino,

(C₁-C₄)acyloxy,

(C₁-C₄)alkoxy,

and

(C₂-C₄)alkoxy substituted with up to 0, 1 or 2 (C₁-C₄)alkoxy

groups;

20

(C₃-C₆)cycloalkyl substituted with 0,1 or 2 groups selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and halo;

and

(C₁-C₆)alkyl,

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0 or 1 group selected from the group consisting of NH₂,

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0,1, 2 or 3 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

independently optionally substituted with fluorine up to the perfluoro level,

carboxyl,

(C₁-C₄)alkoxycarbonyl

(C₁-C₄)alkylamino,

aminocarbonyl,

(C₁-C₄)alkylsulfonyl,

phenyl substituted with 0, 1, or 2 groups independently

selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl,

halo, nitro, (C₁-C₄)alkoxy and cyano,

5- or 6-membered heteroaryl independently substituted with

0, 1, 2 or 3 groups selected from the group consisting

of (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, halo, and

nitro

and

heterocyclyl is independently substituted with 0, 1, 2 or 3

groups selected from the group consisting of

(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, cyano, and halo,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0, 1 or 2

OH or halo groups,

121

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally substituted
with F up to the perfluoro level;

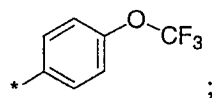
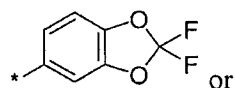
and

R¹⁻³ and R¹⁻⁵, and R¹⁻³ and R¹⁻⁶, when attached to the same nitrogen atom,
may form, together with the N atom to which they are attached, a 5-
or 6-membered saturated heterocyclic ring selected from
pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and piperizinyl
optionally substituted on N with (C₁-C₄)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

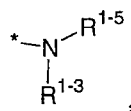
3. The compound of claim 1, wherein

Ar is

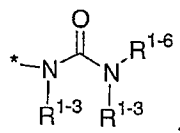


X is CH;

R¹ is selected from



and



wherein

R¹⁻³ is H,

R¹⁻⁵ is (C₁-C₆)alkyl,

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0 or 1
group selected from

122

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0,1, or 2 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

independently optionally substituted with fluorine up

to the perfluoro level,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0, 1 or 2

OH or halo groups,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally substituted

with F up to the perfluoro level;

R¹⁻⁶ is selected from the group

H,

and

(C₁-C₆)alkyl,

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with

0 or 1 group selected from

(C₁-C₄)alkoxy,

(C₂-C₄)alkoxy independently substituted with

0,1, 2 or 3 (C₁-C₄)alkoxy and OH groups,

and

independently optionally substituted with

fluorine up to the perfluoro level,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently substituted with 0, 1 or 2

OH or halo groups,

and

wherein said (C₁-C₆)alkyl is independently optionally substituted

with F up to the perfluoro level;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound of claim 1 for the treatment or prevention of disorders.
5. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1.
6. The pharmaceutical composition of claim 5, additionally comprising at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
7. A pharmaceutical composition of claim 5 for the treatment or prevention of cancer.
8. A process for preparing the pharmaceutical composition of claim 6, comprising combining at least one compound according to claim 1 with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient and bringing the resulting combination into a form suitable for said pharmaceutical composition.
9. A use of a compound of claim 1 for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a disease.
10. The use of claim 9, wherein the disease is cancer.
11. A method of treating a disease or condition in a mammal, comprising administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of claim 1.
12. The method of claim 11, wherein the disease or condition is cancer.

Las 1,3-tiazol-5-carboxamidas útiles como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer

Esta invención está relacionada con los nuevos compuestos de 1,3-tiazol-5-carboxamida, los compuestos farmacéuticos que contienen tales componentes y el uso de dichos componentes o compuestos como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Es sabido que muchas enfermedades se asocian con la angiogénesis no regulada. Entre ellas figuran retinopatías, afecciones inflamatorias crónicas incluidas artritis, arteriosclerosis, aterosclerosis, degeneración macular y enfermedades neoplásicas como el cáncer. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos trabajos para descubrir cuales son los inhibidores de la angiogénesis, con la esperanza de desarrollar tratamientos para tales afecciones.

WO 2004/063330 informa acerca de los compuestos de (2-carboxamido)(3-amino) tiofeno para el tratamiento del cáncer.

La patente estadounidense 6.448.277 (Novartis) informa y sostiene que ciertos derivados de la benzamida sirven para la inhibición del receptor tirosín-quinasa del VEGF, del crecimiento tumoral y de la proliferación celular dependiente del VEGF.

La solicitud PCT publicada WO 02/066470 (Amgen) informa ampliamente acerca de los heterociclos que contienen grupos de sustitución amido y amino, para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades mediadas por la angiogénesis. La solicitud PCT publicada WO 2004/005279 (Amgen) informa de algunos derivados con sustituciones amida del ácido antranílico para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades mediadas por la angiogénesis. La solicitud PCT publicada WO 2004/007458 (Amgen) relaciona dos derivados con sustituciones amida del ácido nicotínico 2-alquilamina y su uso en el tratamiento del cáncer y otras afecciones.

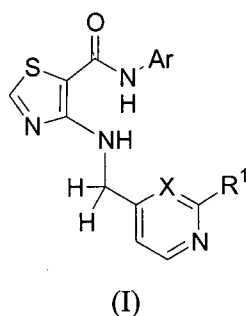
La solicitud PCT publicada WO 00/27819 (Schering) informa de ciertas amidas del ácido antranílico para el tratamiento de enfermedades que son impulsadas por la angiogénesis. La solicitud PCT publicada WO 02/090352 (Schering) está relacionada con

las amidas piridínicas selectivas como la antranilamida como inhibidores del VEGFR-2 y el VEGFR-3. La solicitud PCT publicada WO 01/81311 (Schering) está relacionada con las sustituciones de amidas del ácido benzoico y su uso para la inhibición de la angiogénesis.

Se ha discutido el uso de antranilamidas como inhibidores de la angiogénesis en una serie de publicaciones científicas por investigadores de Novartis y Schering. Véase Manley, y cols., J. Med. Chem., 45, 5687-5693 (2002); Furet, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13, 2967-2971 (2003); Manley, y cols., Cell. Mol. Biol. Lett., 8, 532-533 (2003); y Manley, y cols., Biochimica et Biophysica Acta, 1697, 17-27 (2004).

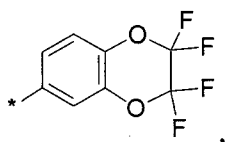
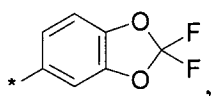
EP-B-832 061 informa acerca de derivados de la benzamida y su uso como antagonistas de la vasopresina.

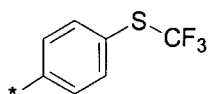
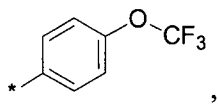
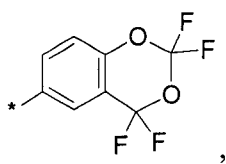
La presente invención está relacionada con un compuesto de fórmula (I)



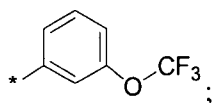
donde

Ar se selecciona del grupo formado por





y

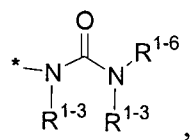
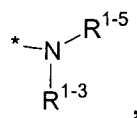
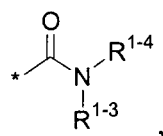
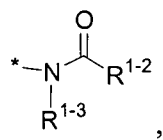


X es CH o N;

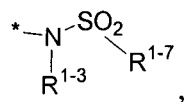
R¹ se selecciona del grupo formado por

H,

halógeno,



y



donde

R¹⁻² se selecciona del grupo formado por

H,

(C₁-C₄) alquil,

donde el citado (C₁-C₄) alquil puede ser sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de forma independiente del hidroxil,

(C₁-C₄) alquilamino,

(C₁-C₄) aciloxi,

(C₁-C₄) alcoxi, y

(C₂-C₄) alcoxi sustituido por 0, 1 ó 2 grupos (C₁-C₄) alcoxi,

heteroaril de 5 ó 6 unidades,

y

fenil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente del grupo formado por (C₁-C₄) alquil, halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

y

el aquí citado (C₁-C₄) alquil es independiente y opcionalmente sustituido por F al nivel perfluoro;

R¹⁻³ es H o (C₁-C₄) alquil;

R¹⁻⁴, R¹⁻⁵ y R¹⁻⁶ se seleccionan del grupo formado por

H,

indano-5-il,

fenil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente del grupo formado por (C₁-C₄) alquil, halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido por 0, 1 ó 2 grupos

seleccionados del grupo formado por

ciano,

halo,

nitro,

(C₁-C₄) alquil,

donde el citado (C₁-C₄) alquil es sustituido

opcionalmente por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de

(C₁-C₄) alquilamino,

(C₁-C₄) aciloxi,

(C₁-C₄) alcoxi,

y

(C₂-C₄) alcoxi sustituido por hasta 0, 1 ó 2 grupos (C₁-C₄)

alcoxi ,

(C₃-C₆)cicloalquil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de

(C₁-C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano, y halo,

y

(C₁-C₆) alquil,

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido independientemente por

0 ó 1 grupo seleccionado del grupo formado por

NH₂,

(C₁-C₄) alcoxi,

(C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente por

0, 1, 2 ó 3 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,

e

independiente y opcionalmente sustituido por flúor al

nivel perfluoro,

carboxil,

(C₁-C₄) alcoxycarbonil

(C₁-C₄) alquilamino,

aminocarbonil,

(C₁-C₄) alquilsulfonil,

fenil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente del grupo formado por (C₁-C₄)

alquil, halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido independientemente

por 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados del grupo

formado por (C₁-C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano,

halo, y nitro

y

heterociclil sustituido independientemente por 0, 1, 2 ó 3

grupos seleccionados del grupo formado por (C₁-C₄)

alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano y halo,

y

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente por 0, 1 ó 2 grupos OH o halo,

y

el aquí citado (C₁-C₆) alquil es independiente y opcionalmente sustituido por F al nivel perfluoro;

y

R¹⁻³ y R¹⁻⁴, R¹⁻³ y R¹⁻⁵, y R¹⁻³ y R¹⁻⁶, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 unidades seleccionado de pirrolidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperizinil opcionalmente sustituido en el N por (C₁-C₄) alquil,

R¹⁻⁷ se selecciona independientemente del grupo formado por (C₁-C₄) alquil,

donde el citado (C₁-C₄) alquil es sustituido por 0, 1 ó 2

grupos seleccionados del grupo formado por

(C₁-C₄) alquilamino,

(C₁-C₄) aciloxi,

(C₁-C₄) alcoxi,

y

(C₂-C₄) alcoxi sustituido por 0, 1 ó 2 grupos (C₁-C₄)

alcoxi,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos de fórmula (I) como se definen más arriba, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se relaciona con un método para tratar el cáncer que incluye la administración a un sujeto necesitado una cantidad eficaz de un compuesto con la fórmula (I) según se definió anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I) incluyen la adición de sales ácidas de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I) incluyen también sales de bases habituales, como por ejemplo, y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas del amoníaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a título ilustrativo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildi-isopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetialaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

Los solvatos, para los fines de la invención, son aquellas formas de los compuestos que se coordinan con moléculas del disolvente formando un complejo en estado sólido o líquido. Los hidratos constituyen una forma específica de solvatos, donde la coordinación tiene lugar con agua.

Para los fines de la presente invención, los sustituyentes poseen los significados siguientes, a menos que se especifique lo contrario:

Los términos “(C₁-C₄) alquil” y “(C₁-C₆) alquil” se refieren a un grupo carbono saturado lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Tales grupos incluyen, entre otros, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil, *tert*-butil, y similares.

El término “(C₃-C₆) cicloalquil” se refiere a un grupo con un anillo carbocíclico saturado que incluye de 3 a 6 átomos de C. Tales grupos incluyen, entre otros, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, y similares.

El término “(C₁-C₄) alcoxi” se refiere a un carbono saturado lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de C, estando dicho grupo carbono unido a un átomo de O. El átomo de O es el punto de unión del sustituyente alcoxi al resto de la molécula. Tales grupos incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, y similares.

El término “(C₁-C₄) alquilamino” se refiere a un grupo amino incluyendo uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes (C₁-C₄) alquil, que representan a título ilustrativo metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *tert*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*t*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino, *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino, y similares.

El término “(C₁-C₄) alquilsulfonil” se refiere a un grupo sulfonil que incluye un sustituyente (C₁-C₄) alquil, que representa a título ilustrativo metilsulfonil, etil sulfonil, isopropilsulfonil, *t*-butilsulfonil, y similares.

El término “(C₁-C₄) alcoxicarbonil” se refiere a un grupo (C₁-C₄) alcoxi unido al átomo de C de un grupo carbonil[-C(O) -] hallándose el citado grupo unido al resto de la molécula, que representa a título ilustrativo metoxycarbonil, etoxycarbonil, *n*-propoxycarbonil, *i*-propoxycarbonil, *t*-butoxycarbonil, y similares.

El término “(C₁-C₄) aciloxi” se refiere a un grupo (C₁-C₄) unido al átomo de C de un grupo carboxil[-C(O)O-] hallándose el citado grupo unido por el átomo de oxígeno al resto de la molécula, que representa a título ilustrativo formiloxi, acetiloxi (actoxi), propanoiloxi, butanoiloxi, *t*-butanoiloxi y similares.

El término “heteroaril de 5 ó 6 unidades” se refiere, respectivamente, a
(1) un anillo aromático compuesto por 5 átomos que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente desde O, N, y S, siendo el resto átomos de C, con la condición de que no puede haber más de 1 átomo de O o S en el heteroaril. Este heteroaril está unido al núcleo de la molécula en cualquier posición libre y es opcionalmente sustituido en cualquier posición libre con los sustituyentes antes enumerados. Tales grupos incluyen pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol,

tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, y tetrazol en todas sus posibles formas isoméricas;

o

- (2) un anillo aromático compuesto por 6 átomos, 1, 2, ó 3 de los cuales son átomos de N, siendo el resto átomos de C, donde el heterociclo está unido al núcleo de la molécula en cualquier átomo de C libre y es opcionalmente sustituido en cualquier átomo de C libre con los sustituyentes antes enumerados. Tales grupos incluyen piridina, pirimidina, piridazina y triazina en todas sus posibles formas isoméricas.

El término “heterociclil” se refiere a un anillo heterocíclico de 5 ó 6 unidades saturado o parcialmente saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados desde O, S o N, siendo los átomos restantes átomos de C, con la condición de que si hay 2 átomos de O, no pueden ser adyacentes. Este heterociclo está unido al núcleo de la molécula en cualquier átomo de C o N libre y es opcionalmente sustituido en cualquier átomo de C o N libre con los sustituyentes antes enumerados. Tales grupos incluyen pirrolidina, tetrahydrofuril, tetrahydrotienil, piperidinil, tetrahydropiranil, tetrahydrotiopirano, piperizinil, imidazolinil, pirazolinil, morfolinil, tiomorfolinil y similares, en todas sus posibles formas isoméricas.

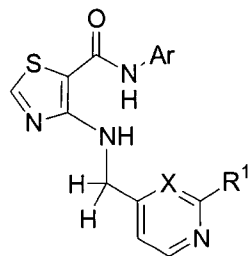
Los terminus “halógeno” y “halo” quieren decir Cl, Br, F y I, Donde Cl, Br y F son preferibles.

El símbolo A * junto a una unión indica el punto de unión en la molécula.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. En la configuración (*R*) o (*S*) puede haber átomos de carbono asimétricos. Está previsto que todos los posibles estereoisómeros (incluidos enantiómeros y diastereómeros) queden incluidos en el ámbito de la presente invención. Los componentes preferibles son aquellos que poseen la configuración absoluta del compuesto de esta invención y exhibe la actividad biológica más conveniente. Los estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas racémicas de los compuestos de esta invención también se incluyen en el ámbito de la presente invención. La purificación de los citados isómeros y

la separación de las citadas mezclas de estereoisómeros puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales reconocidas dentro de esta especialidad.

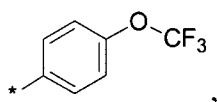
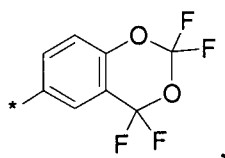
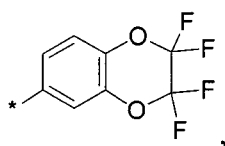
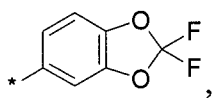
En otra modalidad, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula (I)



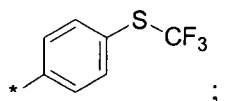
(I)

donde

Ar se selecciona del grupo formado por

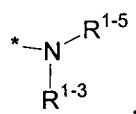


y

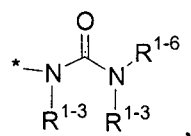


X es CH;

R¹ se selecciona del grupo formado por



y



donde

R^{1-3} es H o $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquil,

R^{1-5} y R^{1-6} se seleccionan del grupo formado por

H,

indano-5-il,

fenil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente del grupo formado por $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquil,

halo, nitro, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxi y ciano,

heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido por 0, 1 ó 2 grupos

seleccionados del grupo formado por

ciano,

halo,

nitro,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquil,

donde el citado $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquil es sustituido

opcionalmente por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de

$(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilamino,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)$ aciloxi,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxi,

y

$(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alcoxi sustituido por hasta 0, 1 ó 2 grupos $(\text{C}_1\text{-C}_4)$

alcoxi ;

$(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados del

grupo formado por $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquil, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxi, ciano, y

halo;

y

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil,

donde el citado $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil es sustituido independientemente por

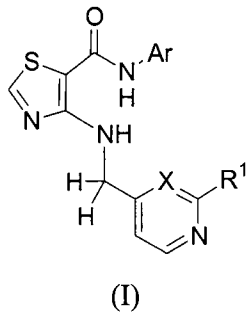
0 ó 1 grupo seleccionado del grupo formado por

NH_2 ,

(C₁-C₄) alcoxi,
 (C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente por
 0, 1, 2 ó 3 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,
 y
 independientemente y de forma opcional sustituido
 por flúor al nivel perfluoro,
 carboxil,
 (C₁-C₄) alcoxycarbonil
 (C₁-C₄) alquilamino,
 aminocarbonil,
 (C₁-C₄) alquilsulfonil,
 fenil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados
 independientemente del grupo formado por (C₁-C₄)
 alquil, halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,
 heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido independientemente
 por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados del grupo formado
 por (C₁-C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano, halo, y nitro
 y
 el heterociclil es sustituido independientemente por 0, 1 ó 2
 grupos seleccionados del grupo formado por (C₁-C₄)
 alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano, y halo,
 y
 donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente por 0, 1 ó
 2 grupos OH o halo,
 y
 el aquí citado (C₁-C₆) alquil es independientemente y de forma
 opcional sustituido por F al nivel perfluoro;
 y
 R¹⁻³ y R¹⁻⁴, R¹⁻³ y R¹⁻⁵, y R₁₋₃ y R₁₋₆, cuando se unen al mismo átomo de
 nitrógeno, pueden formar, junto con el átomo de N al que se unen,
 un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 unidades seleccionado de
 pirrolidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperizinil opcionalmente
 sustituido en el N con (C₁-C₄) alquil;

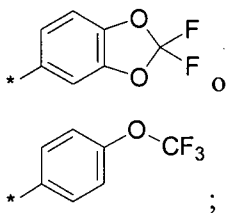
o una sal farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula (I)



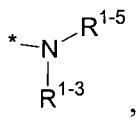
donde

Ar es

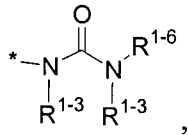


X es CH;

R¹ se selecciona de



y



donde

R¹⁻³ es H,

R¹⁻⁵ es (C₁-C₆) alquil,

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido independientemente por

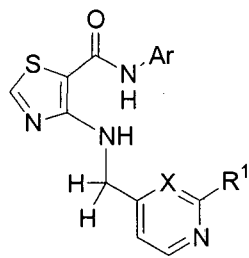
0, 1 ó 2 grupos seleccionados de

(C₁-C₄) alcoxi,

(C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente con

0, 1 o 2 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,
e
independientemente y de forma opcional sustituido
por flúor al nivel perfluoro,
y
donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente por 0, 1 ó
2 grupos OH o halo,
y
el aquí citado (C₁-C₆) alquil es independientemente y de forma
opcional sustituido por F al nivel perfluoro;
R¹⁻⁶ es seleccionado del grupo
H,
y
(C₁-C₆) alquil,
donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido
independientemente por 0, 1 ó 2 grupos
seleccionados de
(C₁-C₄) alcoxi,
(C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente por
0, 1, 2 ó 3 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,
y
independientemente y de forma opcional
sustituido por flúor al nivel perfluoro,
y
donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente por 0, 1 ó
2 grupos OH o halo,
y
el aquí citado (C₁-C₆) alquil es independientemente y de forma
opcional sustituido por F al nivel perfluoro;
o una sal farmacéuticamente aceptable.

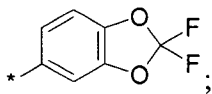
En otra modalidad, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula (I)



(I)

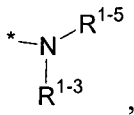
donde

Ar es

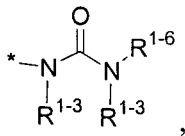


X es CH;

R¹ se selecciona de



y



donde

R¹-³ es H,

R¹-⁵ es metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil o *tert*-butil,

y

donde el citado metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil o *tert*-butil, es sustituido independientemente por 0, 1 ó 2 OH, cloro o fluoro,

y

donde el citado metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil o *tert*-butil, es independientemente y de forma opcional sustituido por F al nivel perfluoro;

R¹-⁶ es seleccionado del grupo

H,

y

metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil o *tert*-butil,

y

donde el citado metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil o *tert*-butil, es sustituido independientemente por 0, 1 ó 2 OH, cloro o fluoro,

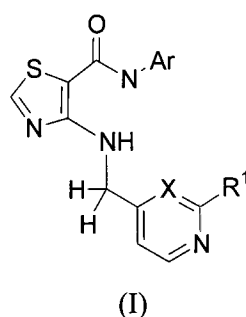
y

donde el citado metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *sec*-butil o *tert*-butil, es independientemente y de forma opcional sustituido por F al nivel perfluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable.

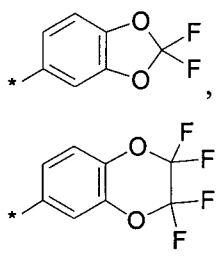
Métodos generales de preparación

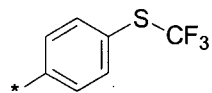
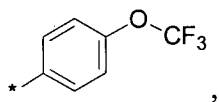
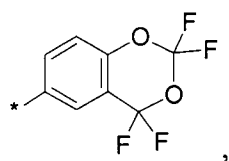
Los compuestos de la formula (I) pueden ser preparados mediante procedimientos sintéticos conocidos por cualquier especialista o mediante métodos análogos a estos. Estos métodos se enumeran más adelante en el Esquema de la reacción 1, donde



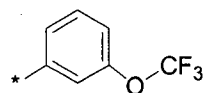
donde Ar es

Ar se selecciona de





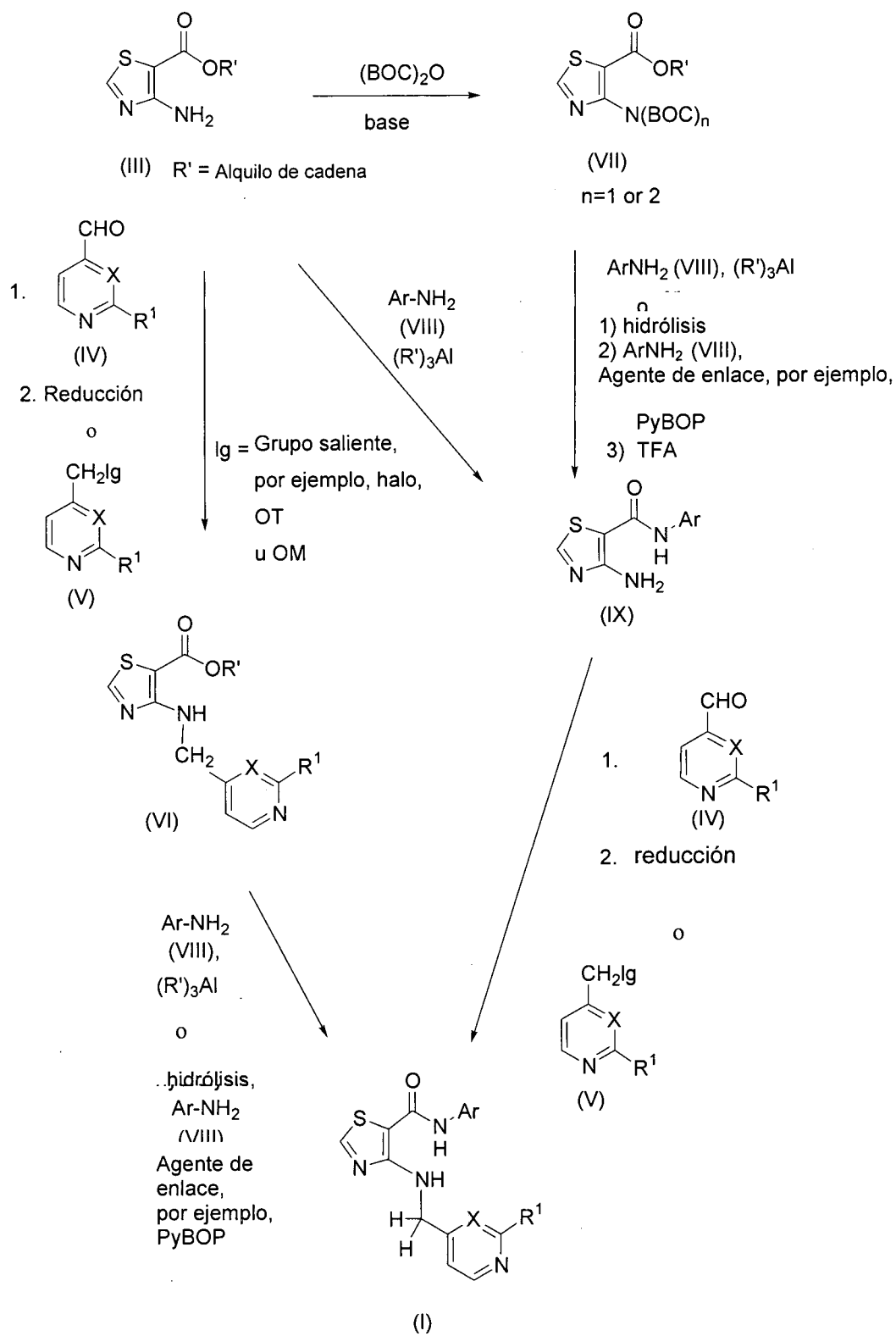
y



A menos que se defina específicamente de otro modo, R¹ y X tienen los mismos significados definidos anteriormente.

Los compuestos de formula (I) se preparan generalmente utilizando los compuestos de fórmula (III), (IV), (V) y (VIII) como materiales iniciales.

Esquema de la reacción 1



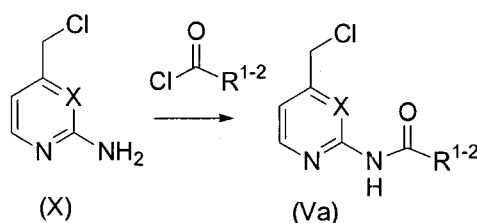
Como se ilustra en el Esquema de la reacción 1, pueden usarse dos rutas sintéticas generales para preparar los compuestos de fórmula (I).

En una ruta, el grupo amino del compuesto de fórmula (III) es sometido, bien a afinación reductora mediante un piridín o pirimidín carboxaldehído de fórmula (IV) y un agente reductor, como el triacetoxiborohidruro de sodio, o bien a N-alquilación directa mediante un piridín o pirimidín metil-haluro, tosilato o mesilato de formula (V) y una base opcional tal como piridina o K_2CO_3 , o un catalizador como ioduro de sodio. El producto formado, de fórmula (VI), se deja reaccionar con una amina aromática de fórmula (VIII) en presencia de un agente de enlace como $(R')_3Al$ (donde R' = alquilo de cadena corta) dando el compuesto de formula (I), o alternativamente, el éster de formula (VI) se hidroliza al ácido que, a continuación, se enlaza con la amina (VIII) usando un agente de enlace como PyBOP.

En la segunda ruta, el compuesto de formula (III) se convierte a la aminoamida de fórmula (IX), bien directamente mediante reacción con una amina aromática de fórmula (VIII) como se describió anteriormente, o protegiendo en primer lugar la función amino, por ejemplo, como un derivado BOC [butiloxicarbonil] (VII), y su posterior enlace con (VIII), bien directamente con $(R')_3Al$, o mediante hidrólisis, y a continuación uniéndose en presencia de ByBOP, seguido de desprotección. El compuesto de formula (IX) se convierte acto seguido al compuesto de fórmula (I) usando, bien el método de afinación reductora, o la N-alquilación directa, descritos anteriormente para la preparación de (VI).

Los materiales iniciales de las fórmulas (IV), (V) y (VIII) están comercialmente disponibles (por ejemplo, Lanxess, Alemania) o pueden prepararse por métodos convencionales ampliamente conocidos dentro de la especialidad, o según se describe en los esquemas de reacciones 2 a 9. La preparación del material inicial de fórmula (III), donde R'' es metilo, se describe más adelante en el paso 1 del Intermedio A.

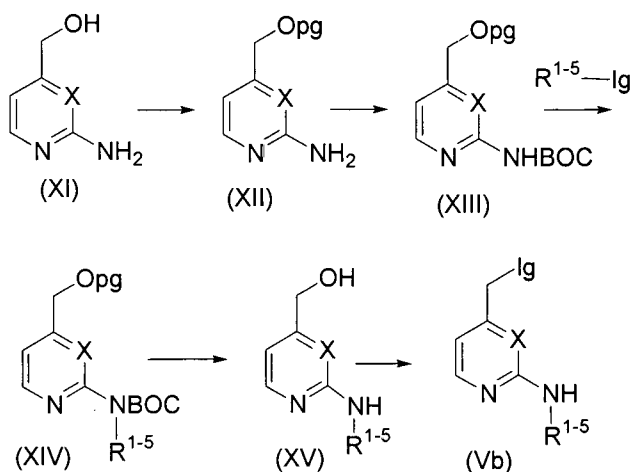
Esquema de la reacción 2



Compuestos de formula (Va),

[Fórmula (V) donde R^1 es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{*}-\text{N}-\text{H} \end{array}$ y lg es Cl], puede prepararse como se muestra en el Esquema de la reacción 2 por reacción de un cloruro ácido con una clorometil-heteroarilamina de fórmula (X), generalmente en presencia de una base como la trietilamina.

Esquema de la reacción 3

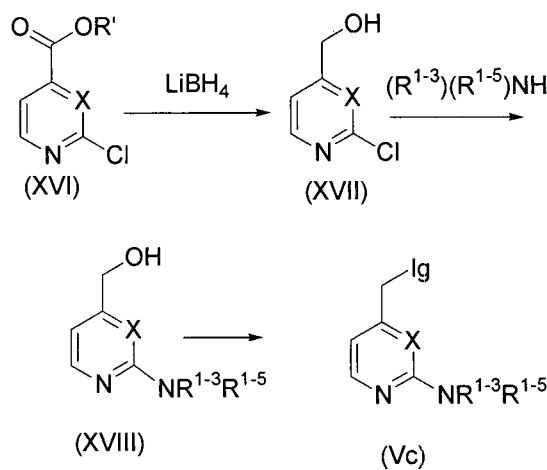


pg= grupo protector, por ejemplo, BOC

lg= grupo saliente, por ejemplo, halo, MsO, etc.

Compuestos de formula (Vb) [Fórmula (V) donde R^1 es $\begin{array}{c} \text{*}-\text{N}-\text{R}^{1-5} \\ \text{H} \end{array}$], puede prepararse como se muestra en el Esquema de la reacción 3 a partir de hidroximetilheteroaril aminos de fórmula (XI). La protección del alcohol y la conversión al derivado BOC de fórmula (XIII) se continúa con la N-alquilación para dar un producto intermedio de fórmula (XIV). La desprotección del alcohol y la amina, seguida de la conversión del grupo hidroxilo a un grupo saliente, (por ejemplo, usando SOCl_2 , donde lg es Cl) da el compuesto intermedio de formula (Vb).

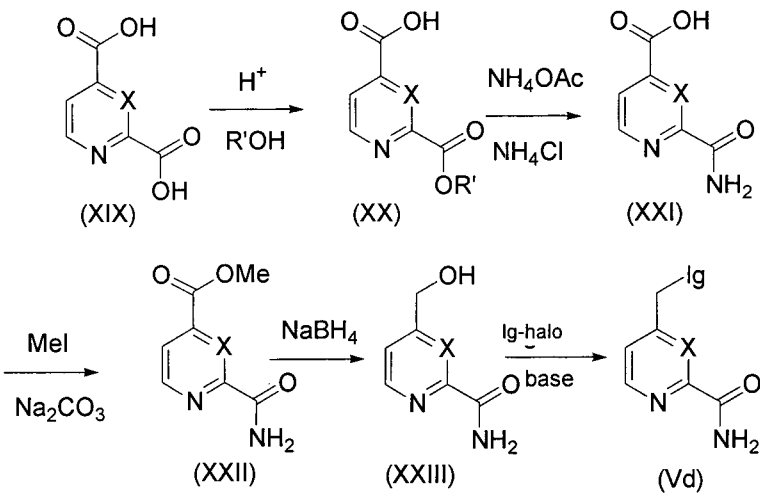
Esquema de la reacción 4

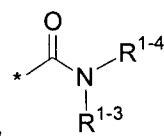


R' = alquilo de cadena corta
lg = grupo saliente, por ejemplo, halo, MsO

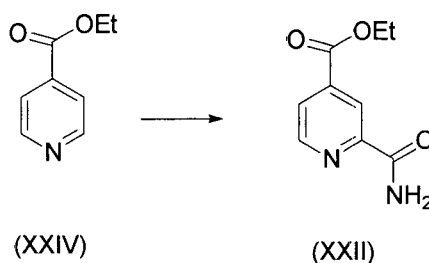
Compuestos de formula (Vc) [Fórmula (V) donde R^1 es $\begin{matrix} *-\text{N}-\text{R}^{1-5} \\ | \\ \text{R}^{1-3} \end{matrix}$] puede prepararse mediante la ruta que se ilustra en el Esquema de la reacción 4. El derivado del ácido cloroheteroarilcarboxílico de fórmula (XVI) es reducido al cloroheteroaril alcohol de fórmula (XVII) con un reactivo estándar como el borohidruro de litio. La reacción del compuesto clorado con una amina de fórmula $(\text{R}^{1-3})(\text{R}^{1-5})\text{NH}$ da el alcohol intermedio de formula (XVIII). La conversión de este alcohol a un grupo saliente, por ejemplo, mesilato, completa la síntesis del compuesto de fórmula (Vc)

Esquema de la reacción 5



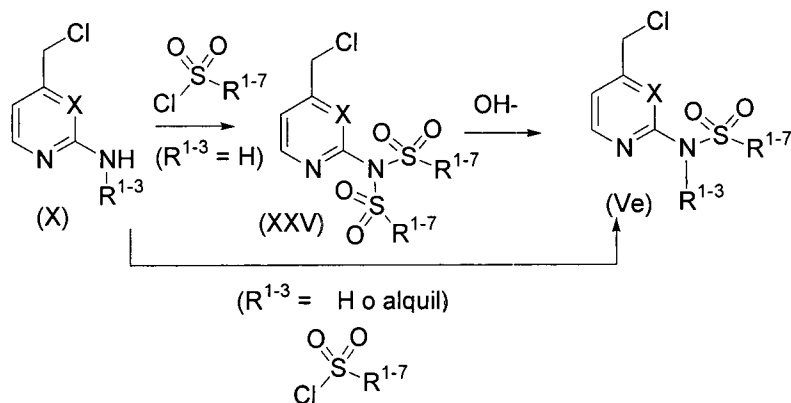
Compuestos de fórmula (Vd) [Fórmula (V) donde R^1 es , puede prepararse como se muestra en el Esquema de la reacción 5 a partir del ácido dicarboxílico de fórmula (XIX) por conversión a través de éster semiácido (XX) a la amida ácida de fórmula (XXI). La esterificación de (XXI) da lugar a (XXII) que puede reducirse con borohidruro de sodio al alcohol (XXIII) y, a continuación, convertirse al compuesto de fórmula (Vd), usando por ejemplo MsCl y una base como la trietilamina.

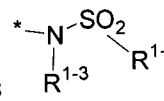
Esquema de la reacción 6



Un método alternativo para preparar el éster piridín amida de fórmula (XXII) es mediante la reacción Minisci que se muestra en el Esquema de la reacción 6, en el que el éster piridínico del ácido carboxílico se mezcla removiendo con formamida, en frío a 10 ° en presencia de un equivalente de H_2SO_4 , $FeSO_4$ y H_2O_2 .

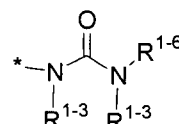
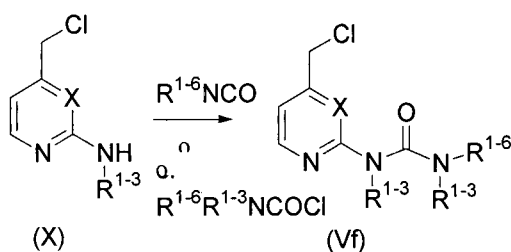
Esquema de la reacción 7

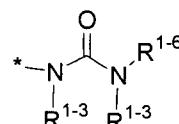


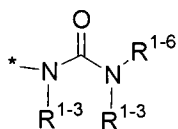
Compuestos de fórmula (Ve) [Fórmula (V) donde R^1 es , puede prepararse mediante la ruta que se ilustra en el Esquema de la reacción 7. Comenzando a partir del compuesto intermedio de fórmula (X), la sulfonamida (Ve) puede prepararse de forma análoga a la escrita para la fórmula (Va), por reacción de (X) con un sulfonyl cloruro

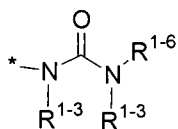
en presencia de una base. El compuesto disulfonado (XXV), si se forma, puede convertirse a (Ve) si es necesario, por reacción con base acuosa.

Esquema de la reacción 8



Compuestos de fórmula (Vf) [Fórmula (V) donde R^1 es ] puede prepararse mediante la ruta que se muestra en el Esquema de la reacción 8. En el caso de que el R^{1-3} a la derecha sea H, se permitirá que el compuesto intermedio de fórmula (X) reaccione con un isocianato de fórmula $R^{1-6}NCO$ en un disolvente aprótico como el diclorometano. En el caso de que el R^{1-3} a la derecha sea un alquil, o de que R^{1-3} y R^{1-6} se encuentren combinados en una estructura cíclica, se permitirá que el compuesto intermedio de fórmula (X) reaccione con un carbamoil cloruro de fórmula $R^{1-6}R^{1-3}NCOCI$ en un disolvente aprótico como el diclorometano, en presencia de una base como la trietilamina o carbonato potásico. El uso de un material inicial de fórmula (X) en el que el R^{1-3} a la izquierda sea un alquil, da lugar a la preparación de una urea de estructura Vf, en

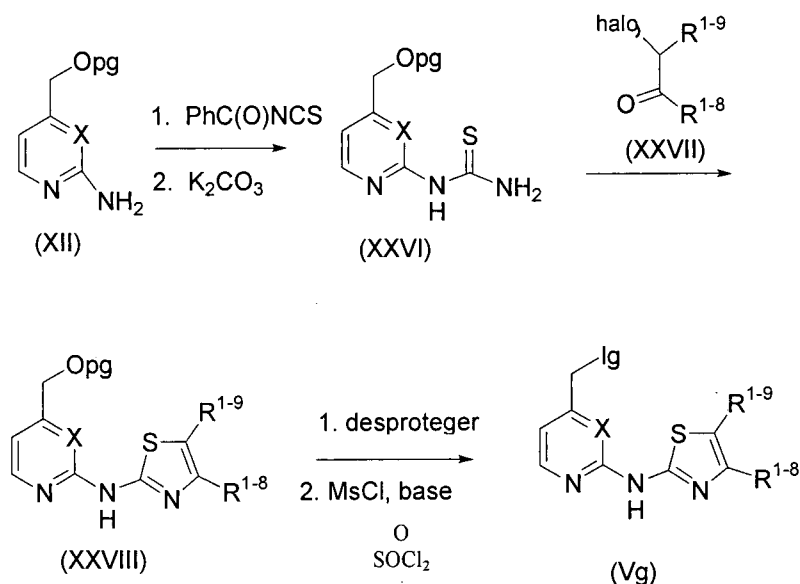


donde R^1 es  en el que el grupo R^{1-3} a la izquierda es un alquil. En el caso de que tanto el R^{1-3} a la derecha como el R^{1-6} sean H, el benzoil isocianato reaccionará con el compuesto intermedio de fórmula (X) para dar una urea protegida de fórmula (Vf). El grupo benzoilo se elimina de la molécula final después de que Vf se combine con la molécula central. En aquellos casos en que el isocianato de fórmula $R^{1-6}NCO$ no esté comercialmente disponible (y el R^{1-3} sea H), podrá prepararse adecuadamente por tratamiento de la amina de fórmula $R^{1-6}NH_2$, en donde R^{1-6} es un arilo o heteroarilo, con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en un disolvente apropiado como el etil acetato. Cuando R^{1-6} sea un alquilo o un alquilo sustituido, el método preferido es tratar el correspondiente alquil haluro o dialquil sulfato con cianatos inorgánicos. Estos métodos, así como otros, son bien conocidos por los especialistas en este campo y se describen ejemplos de ello en

S. R. Sandler y W. Karo "Organic Functional Group Preparations," vol 12, 2nd ed., p 364-375, **1983**, Academic Press y referencias citadas en él.

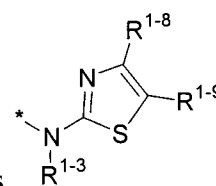
En aquellos casos en que el carbamoil cloruro de fórmula $R^{1-6} R^{1-3} \text{NCOC}l$ no esté comercialmente disponible, podrá prepararse adecuadamente por tratamiento de la amina de fórmula $R^{1-6} R^{1-3} \text{NH}$ con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en un disolvente apropiado como el diclorometano a 0 – 4°C. Opcionalmente, la amina protegida con N-benzil de fórmula $R^{1-6} R^{1-3} \text{NCH}_2(\text{C}_5\text{H}_6)$ podrá hacerse reaccionar con trifosgeno como describieron M.G. Banwell, y cols, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 613-616.

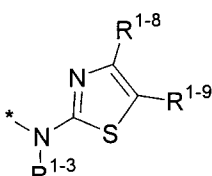
Esquema de la reacción 9



lg= grupo saliente, por ejemplo, halo, MsO , etc.

pg= grupo protector

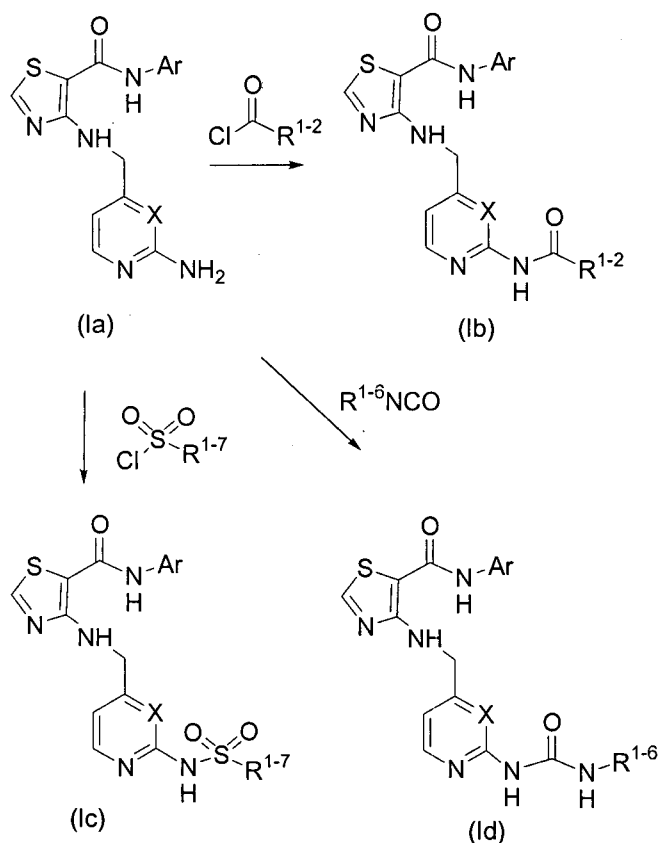


Compuestos de formula (Vg) [Fórmula (V) donde R^1 es ] puede prepararse mediante la ruta que se muestra en el Esquema de la reacción 9. Se permite que el compuesto intermedio de formula (XII), preparado como en el Esquema de la reacción 3, reaccione con el benzoil isotiocianato, seguido de una base como el carbonato potásico, para formar la tiourea intermedia de formula (XXVI). A continuación se permite que la tiourea (XXVI) reaccione con una 2-halocetona de fórmula (XXVII) en presencia de una base, para formar el tiazol intermedio de formula (XXVIII). La desprotección y

conversión del alcohol a un grupo saliente, por ejemplo, mesilato, completa la síntesis del compuesto intermedio de fórmula (Vg).

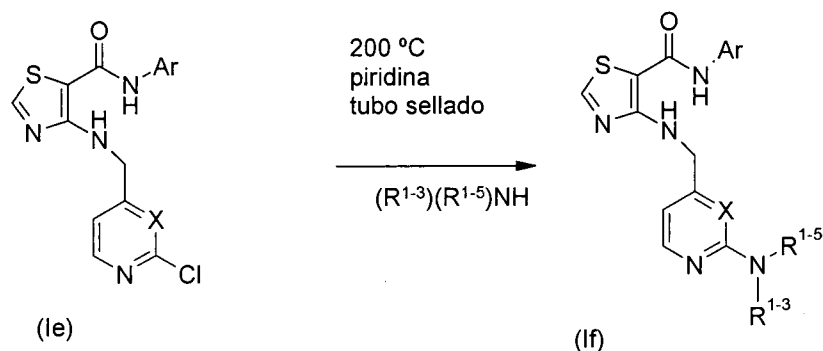
Pueden prepararse numerosos compuestos de fórmula (I) mediante la elaboración de los componentes, también de fórmula (I), preparados según los esquemas anteriores. Estos métodos de elaboración se ilustran más adelante en los Esquemas de las reacciones 10 - 13.

Esquema de la reacción 10



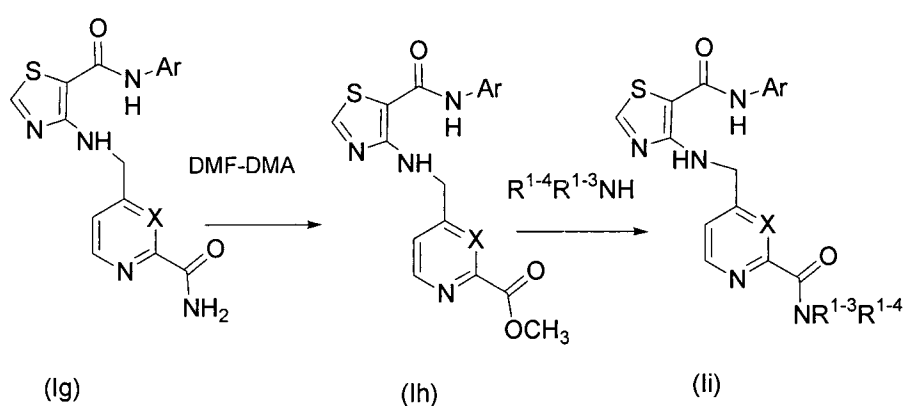
Por ejemplo, el compuesto amina de fórmula (Ia) puede convertirse al compuesto amida de fórmula (Ib), la sulfonamida de fórmula (Ic) o la urea de fórmula (Id) como se muestra en el Esquema de la reacción 10, por reacción con un cloruro ácido, sulfonil cloruro o isocianato, respectivamente.

Esquema de la reacción 11



Además, el compuesto de cloro de fórmula (Ie) puede convertirse al compuesto amino sustituido de fórmula (If) por reacción con una amina y una base como la piridina en un tubo sellado a elevadas temperaturas.

Esquema de la reacción 12



Los ésteres de fórmula (Ih) y las amidas sustituidas de fórmula (Ii) puede prepararse a partir de la amida no sustituida de fórmula (Ig) de acuerdo con la secuencia ilustrada en el Esquema de la reacción 12. La reacción de la amida (Ig) con dimetilformamida-dimetilacetal en metanol da lugar al éster de fórmula (Ih); La reacción del éster con una amina sustituida da lugar a la amida de fórmula (Ii).

Generalmente, puede prepararse in situ la sal que se desee de un componente de esta invención durante el aislamiento y la purificación definitiva de un compuesto por medios bien conocidos en la especialidad. O, podrá prepararse la sal que se desee haciendo reaccionar por separado el componente purificado en la forma de su base libre con un ácido adecuado orgánico o inorgánico, y aislando la sal así formada. Estos métodos son convencionales y deberían resultar muy fáciles para el especialista.

Además, es posible que haya que proteger y desproteger los grupos sensibles o reactivos del compuesto de esta invención durante cualquiera de los procesos antes mencionados. Los grupos protectores en general pueden añadirse y eliminarse por métodos convencionales bien conocidos en la especialidad (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, (1999)).

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando los esquemas generales ilustrados más arriba y escogiendo los materiales iniciales apropiados. Para ilustrar aún más la invención, se exponen los siguientes ejemplos específicos, sin que ello pueda limitar en modo alguno el alcance de la invención.

A. Ejemplos**Abreviaturas y acrónimos**

Cuando se usen las siguientes abreviaturas a lo largo de toda esta exposición, tendrán los significados siguientes:

bm	multiplete ancho
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonil
bp	punto de ebullición
bs	singulete ancho
bt	triplete ancho
CD ₃ CN	acetonitrilo- <i>d</i> ₃
CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
Celite®	marca comercial registrada de Celite Corp. marca de tierra de diatomeas
d	doblete
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOAc	etil acetato
h	hora(s)
¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	cromatografía líquida / espectroscopia de masas
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
Ms	metanosulfonil
<i>m/z</i>	cociente masa/carga
PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonium hexafluorofosfato
rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención (HPLC o LCMS)
s	singulete
t	triplete
TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
Ts	<i>p</i> -toluenosulfonil

Procedimientos analíticos generales

La estructura de los compuestos representativos de esta invención fue confirmada usando los procedimientos siguientes.

Los espectros de masas por impacto electrónico (EM-IE) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A equipado con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 con una columna J & W DB-5 (revestimiento de 0,25 μ M; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 250° C y los espectros fueron barridos de 50 a 800 amu a 2 seg por barrido.

Los espectros de masas por cromatografía líquida de alta presión - electrospray (LC-MS) se obtuvieron utilizando, bien un:

(A) HPLC Hewlett-Packard 1100 equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120A), y un espectrómetro de masas con trampa de iones Finnigan LCQ con ionización por electrospray. Los espectros se barrieron de 120 a 1200 amu usando un tiempo de ionización variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: 2 % de acetonitrilo en agua con 0,02 % de TFA y B: 2 % de agua en acetonitrilo con 0,018 % de TFA. Se usó una elución en gradiente desde 10 % B al 95 % durante 3,5 min con un flujo de 1,0 ml/min con un periodo inicial de 0,5 min y un periodo final a 95 % B de 0,5 min. El tiempo total de ejecución es de 6,5 min.

o

(B) Sistema Gilson de HPLC equipado con dos bombas Gilson 306, un autosampler Gison 215, un detector de haz de diodos Gilson, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120 A), y un espectrómetro de masas Micromass LCZ cuádrupolo simple con ionización por electrospray z-spray. Los espectros fueron barridos de 120 a 800 amu durante 1,5 segundos. También se obtienen los datos de un ELSD (detector evaporativo de luz dispersa) como un canal analógico. Los eluyentes fueron A: 2 % de acetonitrilo en agua con 0,02 % de TFA y B: 2 % de agua en acetonitrilo con 0,018 % de TFA. Se usó una elución en gradiente desde 10 % B al 90 % durante 3,5 min con un flujo de 1,5 ml/min con un periodo inicial de 0,5 min y un periodo final a 90 % B de 0,5 min. El tiempo total de

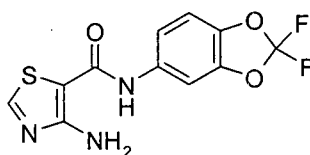
ejecución es de 4,8 min. Se usa una válvula extra de conmutación para el cambio y regeneración de la columna.

La espectrometría por RMN unidimensional de rutina se lleva a cabo a 400 MHz en espectrómetros Varian Mercury-plus. Las muestras fueron disueltas en disolventes deuterados de Cambridge Isotope Labs, y transferidas a tubos Wima de RMN de 5 mm ID. Los espectros se obtuvieron a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala ppm y se les asignaron las pertinentes referencias con la señalización de los disolventes correspondientes, como 2,49 ppm para DMSO- d_6 , 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD 5,32 ppm para CD₂Cl₂ y 7,26 ppm para CDCl₃ para espectros dw ¹H.

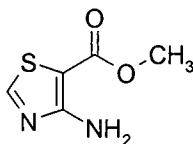
Preparación de compuestos intermedios

Intermedio A

Preparación de 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



Paso 1: Preparación de metil 4-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato

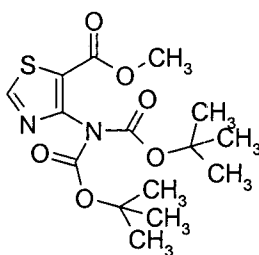


Este material fue preparado usando el procedimiento general de Baldwin, John J.; Engelhardt, Edward L.; Hirschmann, Ralph; Ponticello, Gerald S.; Atkinson, Joseph G.; Wasson, Burton K.; Sweet, Charles S.; Scriabine, Alexander. Análogos heterocíclicos del agente antihipertensivo β -bloqueante adrenérgico (S)-2-[3-(*tert*-butilamino)-2-hidroxiopropoxi]-3-cianopiridina. *Journal of Medicinal Chemistry* (1980), 23(1), 65-70, que se incluye aquí para consulta como sigue: Una mezcla de metil 4-amino-2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-carboxilato (2,55 g, 12,5 mmol) en metanol (50 ml) se removió al calor hasta que todo el material se disolvió, dejándose enfriar entonces a temperatura ambiente antes de añadir el polvo de zinc (4,90 g, 75 mmol). Se prepara una solución de ácido clorhídrico 3 N en metanol añadiendo minuciosamente la cantidad correcta de la solución acuosa concentrada de ClH al metanol. El frasco reactor, con una suspensión de metanol con zinc

y el material inicial, sometido a agitación rápida, fue perfundido continuamente con nitrógeno mientras se añadían porciones de 2,5 ml de solución de ClH a intervalos de 10 minutos. Mientras se continuaba añadiendo dicha solución, el gas continuó evolucionando rápidamente y se trasvasó del frasco reactor a un frasco lavador de gases de blanqueo para captar el metanetiol producido. El análisis periódico mediante HPLC indicó que 1,5 h después de que se añadiera la última de diez partes de HCl, la mayor parte del material inicial se había consumido. La mezcla reactiva fue vertida lentamente a una suspensión de Celite® sometida a agitación rápida en 200 ml de solución saturada de carbonato sódico en agua. La mezcla resultante fue filtrada y el sólido remanente se lavó con metanol mínimo. Se añadió agua (100 ml) al filtrado que, a continuación, fue extraído tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con saturación de salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener un compuesto considerado de suficiente calidad técnica (684 mg, 34%) con una pureza razonable tras el análisis por RMN y HPLC y se usó directamente en la reacción siguiente.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (s, 1H), 7,00 (bs, 2H) y 3,72 ppm (s, 3H); HPLC TR (min) 1,43.

Paso 2: Preparación del metil 4-[bis(*tert*-butoxicarbonil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato



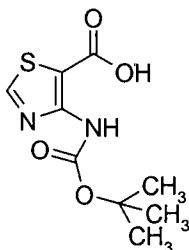
Se mezcló una lechada de 4-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato (2,83 g, 17,9 mmol, de calidad para uso tecnológico) en diclorometano (65 ml) en presencia de nitrógeno en un frasco de 500 ml mientras se añadía bicarbonato de di-*tert*-butilo (8,40 g, 38,5 mmol), seguido de diclorometano (5 ml), y seguido de *N,N*-dimetilpiridín-4-amina (218 mg, 1,8 mmol), hasta el momento en que todos los materiales se disolvieron dando una solución de color amarillo. Tras mezclar durante 27,5 h se cargó la solución directamente en una columna de gel de silicio equilibrada con hexano. Los productos fueron eluidos con gradiente del 0 al 40 % de etil acetato en hexano a 70 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título, que fueron eluidas del 22 al 40 %, se evaporaron para

obtener 3,48 g (54 %) de material puro como un sólido blanco y 54 % (8 %) de fracciones mezcladas. En otros experimentos realizados por separado, cuando se usó metil 4-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato, se llegó a obtener un 88 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 3.80 (bs, 3H) y 1.35 ppm (s, 18H);

HPLC TR (min) 3.13.

Paso 3: Preparación de ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico

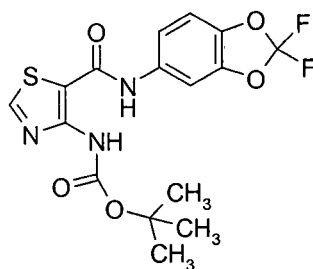


Se mezcló una solución de metil 4-[bis(*tert*butoxicarbonil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato (3,88 g, 10,8 mmol) en etanol (100 ml) más tetrahidrofurano (50 ml) en presencia de nitrógeno mientras se añadía una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio 1 N (100 ml). La mezcla resultante se removió a 70 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y, posteriormente, se evaporó al vacío. El residuo se mezcló con fosfato una solución acuosa de potasio monobásico 1 M (400 ml) lo que se mezcló rápidamente mientras se ajustaba el pH a 5,0 añadiendo lentamente HCl acuoso 2 N. El producto se extrajo con seis pociones de 300 ml de diclorometano y, a continuación, la fase acuosa se saturó mediante la adición de cloruro de sodio sólido, extrayéndose tres veces mas con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío, añadiéndose tolueno a continuación al residuo que se evaporó de nuevo para obtener 2,54 g (96 %) producto seco puro listo para el siguiente paso.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,3 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H) y 1,47 ppm (s, 9H);

HPLC TR (min) 2,02.

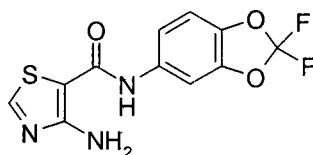
Paso 4: Preparación de *tert*-butyl (5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino]carbonil}-1,3-tiazol-4-il)carbamato



Un solución de ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 0,82 mmol), 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina (170 mg, 0,98 mmol), trietilamina (0,34 ml, 2,46 mmol) y (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonium hexafluorofosfato (PyBOP, 511 mg, 0,98 mmol) en dimetilformamida anhidra (2 ml) se mezcló a 60 °C durante 22 h en presencia de nitrógeno y, posteriormente, se enfrió. La solución resultante se diluyó con etil acetato y se lavó con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo resultante fue cromatografiado en 60 ml de gel de silicio usando diclorometano para cargar el producto crudo hasta la parte superior de la columna, usándose un gradiente del 30 al 100 % de etil acetato en hexano para fluir los productos. Las fracciones que contenían el compuesto del título fueron combinadas y evaporadas obteniendo 254 mg del producto, cuya pureza se determinó en un 95 % por RMN y HPLC. Este se usó directamente en el siguiente paso.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, meta-acoplamiento, 7,3-7,36 (dd, 2H) y 1,38 ppm (s, 9H); HPLC TR (min) 3,51.

Paso 5: Preparación de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



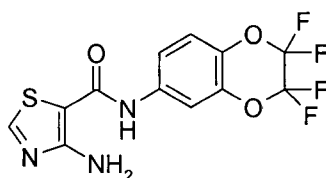
Una solución de *tert*-butil (5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino]carbonil}-1,3-tiazol-4-il)carbamato (242 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (20 ml) más ácido trifluoroacético (2 ml) se mezcló en presencia de nitrógeno durante 1,75 h y se evaporó al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se volvió a extraer la fase acuosa con diclorometano y el extracto combinado se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para obtener 150 mg (83 %)

del compuesto del título como un sólido blancuzco cuya pureza fue del 90 % determinada por RMN y LCMS.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,3-7,34 (dd, 2H) y 7,06 ppm (bs, 2H); ES-MS m/z 300,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,91.

Intermedio B

Preparación de 4-amino-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

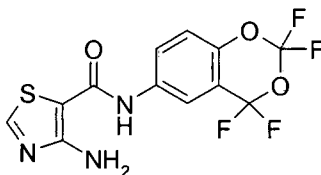


Este compuesto intermedio fue preparado usando el método descrito anteriormente para la preparación del intermedio A, pero usando 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina en lugar de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina en el paso 4. El producto puro fue caracterizado por espectroscopia con RMN.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,54 (dd, 1H, meta y orto-acoplamiento), 7,42 (d, 1H, orto-acoplamiento) y 7,14 ppm (bs, 2H).

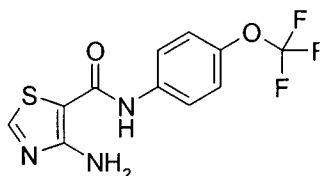
Intermedio B-2

Preparación de 4-amino-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



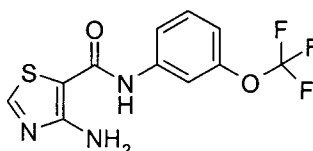
Este compuesto intermedio fue preparado usando el método descrito anteriormente para la preparación del intermedio A, pero usando 2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-amina en lugar de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina en el paso 4.

ES-MS m/z 350,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 3,17.

Intermedio B-3**Preparación de 4-amino-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida**

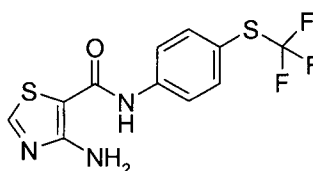
Este compuesto intermedio fue preparado usando el método descrito anteriormente para la preparación del intermedio A, pero usando 4-(trifluorometoxi) anilina en lugar de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina en el paso 4.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), y 7,10 ppm (bs, 2H).

Intermedio B-4**Preparación de 4-amino-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida**

Este compuesto intermedio fue preparado usando el método descrito anteriormente para la preparación del intermedio A, pero usando 3-(trifluorometoxi) anilina en lugar de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina en el paso 4.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,14 (bs, 2H) y 7,01 ppm (d, 1H).

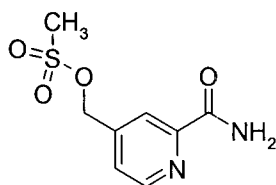
Intermedio B-5**Preparación de 4-amino-N-[4-[(trifluorometil)tio]fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida**

Este compuesto intermedio fue preparado usando el método descrito anteriormente para la preparación del intermedio A, pero usando 4-[(trifluorometil)tio]anilina en lugar de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina en el paso 4.

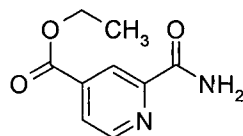
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), y 7,15 ppm (bs, 2H); ES-MS m/z 320,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 3,19.

Intermedio C

Preparación de [2-(aminocarbonil)piridin-4-il]metil metanosulfonato



Paso 1: Preparación de etil 2-(aminocarbonil)isonicotinato

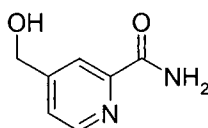


Se mezcló una solución de etil isonicotinato (25,2 ml, 165 mmol) en formamida (200 ml) con enfriamiento en un baño de hielo/metanol mientras se añadió ácido sulfúrico concentrado (8,80 ml, 165 mmol). Durante 25 min se fue añadiendo lentamente sulfato ferroso heptahidrato (69 g, 248 mmol) y peróxido de hidrógeno (25,6 ml del 30 % en agua) en porciones alternas de forma que la temperatura de la mezcla se mantuviera entre 8-10,5° C. Durante esta adición se fueron añadiendo pequeños trozos de hielo seco al baño para mantener la temperatura de reacción en el rango deseado. Una vez terminada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla, de color oscuro, se removió durante 2 h sin enfriar y, a continuación, se vertió en una solución de citrato trisódico dihidrato (80,6 g) en agua (700 ml) y después se dejaron los residuos en el frasco reactor y se lavaron con un poco de metanol y agua. La mezcla resultante se agitó rápidamente en un gran frasco a medida que se añadía NaHCO_3 sólido lentamente, en porciones, hasta que la mezcla se volvió básica. Se añadió un poco de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para volver más básica la mezcla y, a continuación, se filtró al vacío mediante Celite® y los sólidos se lavaron con tres porciones de 200 ml de diclorometano. Se separaron las fases del filtrado y la capa acuosa fue extraída dos veces con diclorometano. El extracto combinado se secó

(Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo sólido resultante se lavó con éter/hexano (200 ml, 1:30) dos veces en caliente y por sonicación siguiéndose de enfriamiento y filtrado para obtener 13,9 g (44 %) del compuesto puro del título. Las soluciones de lavado, que contenían algo del producto deseado altamente contaminado, se desecharon.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (d, 1H), 8,39 (d, 1H, meta-acoplamiento), 8,24 (bs, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (bs, 1H), 4,39 (q, 2H) y 1,37 ppm (t, 3H); ES-MS m/z 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,83.

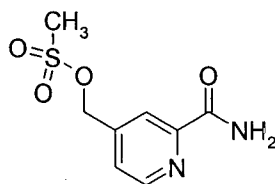
Paso 2: Preparación de 4-(hidroximetil)piridina-2-carboxamida



Se mezcló una lechada de etil 2-(aminocarbonil)isonicotinato (5,00 g, 25,8 mmol) en etanol absoluto (150 ml) en presencia de nitrógeno a medida que se iba añadiendo borohidruro de sodio (2,92 g, 77,2 mmol). Tras mezclar durante 22 h a temperatura ambiente, la reacción fue cuidadosamente extinguida por la adición de 17 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de agitación hasta que cesó la producción de burbujas, procediéndose entonces a la evaporación al vacío hasta dejar un residuo sólido de color blanco. Se añadió cloruro de una solución acuosa saturada de sodio (80 ml) seguido de cinco extracciones con porciones de 200 ml de etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener 3,85 g (98 %) de compuesto puro marcado como un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (bs, 1H), 5,54 (t, 1H) y 4,60 ppm (d, 2H); ES-MS m/z 154,0 $[\text{M}+\text{H}]$, señal débil $^+$, HPLC TR (min) 1,05.

Paso 3: Preparación de [2-(aminocarbonil)piridin-4-il]metil metanosulfonato



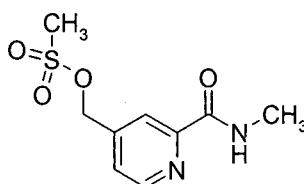
se disolvió 4-(hidroximetil)piridina-2-carboxamida (1,00 g, 6,57 mmol) en etil acetato (80 ml) y, a continuación, se enfrió a 0 °C agitando en presencia de nitrógeno en un baño de hielo antes de que se añadiera trietilamina (1,37 ml, 9,86 mmol), seguido de

metanosulfonil cloruro (0,66 ml, 8,54 mmol, añadido gota a gota durante 7 min). Se retiró el baño de hielo y la suspensión resultante se agitó durante 2 h y, a continuación, se vertió la mezcla reactiva sobre 60 ml de agua, agitando rápidamente durante 10 min. Se separaron las fases, extrayéndose la acuosa dos veces más con etil acetato. Se lavó cada extracto con salmuera y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener 1,50 g (99 %) del producto puro como un sólido fino de color blanco que adquirió un tono rosado durante el almacenamiento. La realización de un segundo ensayo por RMN tras el cambio de color no mostró ninguna descomposición significativa.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (bs, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,70 (bs, 1H), 5,41 (s, 2H) y 3,33 ppm (s, se superpone con agua en el solvente).

Intermedio D

Preparación de {2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}metil metanosulfonato

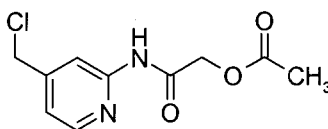


Este compuesto se elabora de la misma manera que el intermedio C pero comenzando con metil formamida en lugar de formamida en el paso 1 y anhídrido metanosulfónico en lugar de metanosulfonil cloruro en el paso 3.

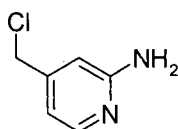
^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (bs, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,29 (s, 3H) y 2,80 ppm (d, 3H); ES-MS m/z 145,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,43.

Intermedio E

Preparación de 2-{[4-(clorometil)piridin-2-il]amino}-2-oxoetil acetato



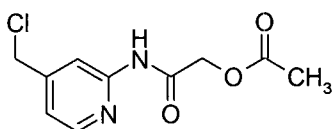
Paso 1: Preparación de 4-(clorometil)piridin-2-amina



Se agitó (2-aminopiridin-4-il)metanol (11,2 g, 90 mmol) en un frasco enfriado en un baño de hielo a medida que se añadía lentamente tionil cloruro (65,8 ml, 902 mmol). Tras añadir unos 10 ml, la temperatura aumentó bruscamente hasta unos 50 °C, se interrumpió la adición hasta que la mezcla se descompuso y pudo continuar agitándose a medida que se fue añadiendo el resto del tionil cloruro. Se retiró el baño de enfriado y se agitó la reacción durante 2 h a temperatura ambiente antes de evaporarla al vacío, tras lo cual se añadió tolueno por dos veces, evaporando ambas veces al vacío, para obtener la sal de hidrocioruro del compuesto del título. Se agitó una suspensión de este material en diclorometano (150 ml) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) durante 1,5 h. Se separaron las fases, lavándose dos veces el extracto orgánico con agua, una vez con salmuera, secándose a continuación (Na_2SO_4) y evaporándose al vacío para obtener 10,71 g (83 %) del compuesto puro del título.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,04 (s, 2H) y 4,60 ppm (s, 2H); ES-MS m/z 143,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,34.

Paso 2: Preparación de 2-[4-(clorometil)piridin-2-il]amino}-2-oxoetil acetato

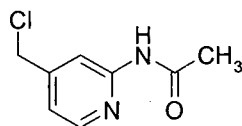


Se agitó una suspensión de 4-(clorometil)piridin-2-amina (2,50 g, 10 mmol) y trietilamina (11,7 ml) en dicloroetano (10 ml) en presencia de nitrógeno con enfriamiento en un baño de hielo mientras se añadía lentamente acetoxiacetil cloruro (1,86 ml, 17 mmol) durante 10 m. Tras 2 h de agitación con enfriamiento, la TLC no detectó la presencia del material inicial sino tres picos del producto principal. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. Se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de silicio usando un gradiente del 0 al 3% de metanol en diclorometano para obtener 0,62 g (18 %) del compuesto correcto y puro del título.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,71 (s, 2H) y 2,13 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 243,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,87.

Intermedio F

Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]acetamida

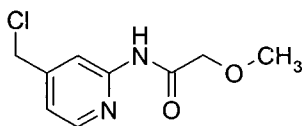


Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio E y empleando acetyl cloruro en lugar de acetoacetyl cloruro en el paso 2, se preparó el intermedio F a partir de 2,30 g de 4-(clorometil)piridin-2-amina y cantidades proporcionales de otros reactivos. La cantidad obtenida del compuesto del título fue de 2,0 g (67 %) tras cromatografía en gel de sílice. Incluso aunque el examen de este material por espectroscopia RMN indicó que se trataba de una mezcla del compuesto deseado y el producto diacilado *N*-acetyl-*N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]acetamida (aproximadamente 45:55), se usó en la reacción siguiente y los productos secundarios se separaron por cromatografía tras la reacción posterior.

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,33 (bs, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,65 (s, 2H) y 2,20 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 185,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,16. Las señales del compuesto diacil contaminante muestran en la ^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,56 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,824 (d, 1H), 4,75 (s, 2H) y 2,25 ppm (s, 6H); ES-MS m/z no significativo $\text{M}+\text{H}^+$ ion, HPLC TR (min) 0,97. Debido a la similitud en los porcentajes de los contenidos de ambos compuestos, es posible que las asignaciones de algunos picos en la RMN se haya intercambiado entre el material deseado y el contaminante.

Intermedio G

Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-2-metoxiacetamida



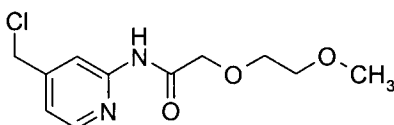
Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio E y empleando 2-

metoxiacetil cloruro en lugar de acetoacetil cloruro en el paso 2, se preparó el intermedio G a partir de 731 mg de 4-(clorometil)piridin-2-amina y cantidades proporcionales de otros reactivos. La cantidad obtenida del compuesto puro del título fue de 397 mg (45 %) tras cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente del 0 al 40 % de etil acetato en hexano.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (bs, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,06 (s, 2H) y 3,51 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 215,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 0,71.

Intermedio H

Preparación de N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-2-(2-metoxietoxi) acetamida

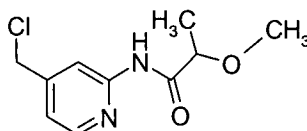


Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio E y empleando 2-(2-metoxietoxi) acetil cloruro en lugar de acetoacetil cloruro en el paso 2, se preparó el intermedio H a partir de 599 mg de 4-(clorometil)piridin-2-amina y cantidades proporcionales de otros reactivos. La cantidad obtenida del compuesto puro del título fue de 314 mg (29 %) tras dos cromatografías en gel de sílice, usando primero un gradiente del 2 al 3 % de metanol en diclorometano y, a continuación, una segunda cromatografía de las mejores fracciones usando un gradiente del 0 al 40 % de etil acetato en hexano.

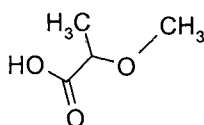
^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,39 (bs, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,60 (t, 2H) y 3,44 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,46.

Intermedio I

Preparación de N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-2-metoxipropanamida

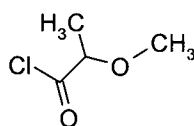


Paso 1: Preparación de ácido 2-metoxipropanoico



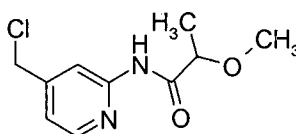
Se añadió metóxido de sodio en metanol (25 %, 16 ml) a una solución agitada de ácido 2-bromopropiónico (19,6 mmol) en metanol (5 ml) en presencia de nitrógeno. La reacción se calentó a 50 °C en presencia de nitrógeno durante la noche. Acto seguido se concentró la reacción al vacío. El residuo se llevó a pH 1 por adición de una solución acuosa de HCl 1 N y, a continuación, esta solución fue extraída tres veces con etil acetato (70 ml, 25 ml, 10 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y, a continuación, se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como 2,04 g de un aceite incoloro (99 %) que fue de pureza suficiente para ser utilizado sin purificación. ¹H RMN (CD₃OD) δ 3,67 (q, 1H), 3,33 (s, 3H), y 1,33 ppm (d, 3H).

Paso 2: Preparación de 2-metoxipropanoil cloruro



2-Se disolvió ácido metoxipropanoico (2,04 g, 19,2 mmol) en diclorometano (3 ml) que se agitó en presencia de nitrógeno mientras se añadía una gota de dimetilformamida. Se añadió tionil cloruro gota a gota a la reacción durante 3 min y, a continuación, se dejó reaccionar agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró al vacío y el aceite de color amarillo pálido resultante se sometió a alto vacío para eliminar las últimas trazas de tionil cloruro. La cantidad obtenida de compuesto puro del título fue de 303 mg (13 %). ¹HNMR (CDCl₃) δ 4,10 (q, 1H), 3,48 (s, 3H), y 1,56 ppm (d, 3H).

Paso 3: Preparación de N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-2-metoxipropanamida



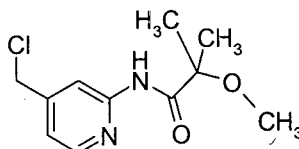
Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio E (paso 2) y empleando 2-metoxipropanoil cloruro en lugar de acetoacetyl cloruro, se preparó el intermedio I a partir de 352 mg de 4-(clorometil)piridin-2-amina y cantidades proporcionales de otros reactivos. La cantidad obtenida del compuesto puro del título fue de 341 mg (60 %) tras cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente del 0 al 30% de

etil acetato en hexano.

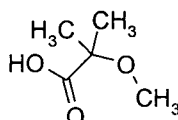
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,2 (bs, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,00 (q, 1H), 3,26 (s, 3H), y 1,27 ppm (d, 3H).

Intermedio J

Preparación de N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-2-metoxi-2-metilpropanamida

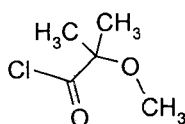


Paso 1: Preparación de ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico



Se usó el procedimiento de Weizmann, Sulzbacher, y Bergmann descrito en *JACS* 70,1153 (1948), que se incluye en este documento como referencia, como sigue: Se agitó una solución de hidróxido potásico (8,96 g, 159,7 mmol) en 5 ml de agua y 20 ml de metanol enfriando con un baño de hielo y en presencia de nitrógeno, mientras se añadía gota a gota y lentamente 1,1,1-tricloro-2-metilpropano-2-ol (7,10 g, 40,0 mmol) durante diez minutos. Se observó una notable formación de burbujas a medida que se formaba un precipitado blanco. El baño de hielo se retiró transcurridos 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se volvió a pasar por el circuito durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos fueron eliminados por filtración y lavados con metanol (350 ml). Se concentró el filtrado al vacío para eliminar el metanol, y la capa acuosa residual se llevó a pH 0 mediante la adición de solución acuosa de HCl y, a continuación, se extrajo con etil acetato (300 ml). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener 4,11 g de producto crudo, que fue purificado por destilación al vacío para obtener 2,28 g (48 %) del compuesto puro del título como un aceite incoloro que se destiló a 105 °C (28 mm Hg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,65 (s, 1H), 3,20 (s, 3H) y 1,32 ppm (s, 3H).

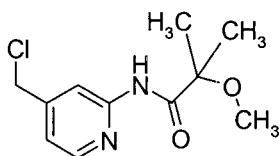
Paso 2: Preparación de 2-metoxi-metilpropanoil cloruro



Siguiendo el mismo proceso que para el compuesto intermedio I (paso 2) pero usando ácido 2-metoxi-metilpropanoico (6,99 g, 59,2 mmol) en lugar de ácido 2-metoxipropanoico, y cantidades proporcionales de los otros reactivos, se sintetizó el compuesto del título. El producto crudo se destiló al vacío para obtener 2,671 g (33 %) del compuesto puro, bp 44-48°C (38 mm Hg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,33 (s, 3H) y 1,51 ppm (s, 6H).

Paso 3: Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-2-metoxi-2-metilpropanamida

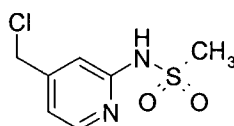


Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio E (paso 2) y empleando 2-metoxi-2-metoxipropanoil cloruro en lugar de acetoacetyl cloruro, se preparó el intermedio J a partir de 1,04 g de 4-(clorometil)piridin-2-amina y cantidades proporcionales de otros reactivos. La cantidad obtenida de compuesto del título fue de 1,23 g (6 9%) tras comatografía usando un 30 % de etil acetato en hexano.

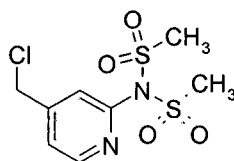
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (bs, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,28 (s, 3H) y 1,36 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 243,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,12.

Intermedio K

Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]metanosulfonamida



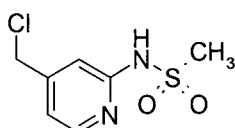
Paso 1: Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-*N*-(metilsulfonil) metanosulfonamida



Se agitó una solución de 4-(clorometil)piridin-2-amina (500 mg, 3,51 mmol) y trietilamina (1,47 ml, 10,5 mmol) en etil acetato (4 ml) en presencia de nitrógeno con enfriamiento en un frasco con hielo mientras se añadía gota a gota metanosulfonil cloruro (0,81 ml, 10,5 mmol). La reacción se dejó agitando sin enfriar durante 1 h antes de diluirla con más etil acetato, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de etil acetato/hexano para obtener 860 mg (82 %) del compuesto puro del título.

^1H RMN (300 Hz, CD_2Cl_2) δ 8,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), y 3,55 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 299,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,08.

Paso 2: Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]metanosulfonamida

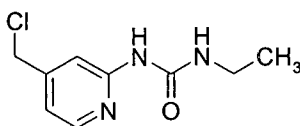


Se agitó una suspensión de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-*N*-(metilsulfonyl)-metanosulfonamida (700 mg, 2,34 mmol) en metanol (10 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 11,7 ml, 11,7 mmol) a temperatura ambiente mientras el material inicial se disolvía durante 10 min. Tras otros 10 min, la reacción se ajustó a un pH entre 3 y 6 por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico (2N) para precipitar el producto deseado como un sólido de color blanco que fue recogido por filtración, lavado con metanol y secado al vacío. La cantidad obtenida de compuesto puro del título fue de 250 mg (48 %).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,93 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), y 3,23 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 221,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,45.

Intermedio L

Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-*N'*-etilurea



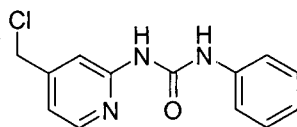
A 4-(clorometil)piridin-2-amina (100 mg, 0,70 mmol) en 3 ml DMF se añadió etil isocianato (59 mg, 0,84 mmol) y la mezcla resultante se removió en presencia de nitrógeno durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó tres veces con H_2O se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por

cromatografía de columna en gel de sílice usando 25% de EtOAc en hexano para dar 110 mg de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-*N'*-etilurea (73 %).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,22 (s, 1H), 8,14-8,16(m, 1H), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,45 (d, $J=0,8\text{Hz}$, 1H), 6,93-6,95 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,12-3,14(m, 2H), 1,01-1,09(m, 3H) ppm; LCMS: 214,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR 0,47 min.

Intermedio M

Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-*N'*-fenilurea

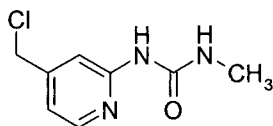


Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio L y empleando fenil isocianato en lugar de etil isocianato, se preparó el intermedio M. A partir de 250 mg de 4-(clorometil)piridin-2-amina y cantidades proporcionales de los otros reactivos, la cantidad obtenida del compuesto del título fue de 218 mg (47 %) tras comatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 40 % de etil acetato en hexano. Aunque se comprobó la existencia de contaminación en el material inicial 4-(clorometil)piridin-2-amina, en el espectro de la RMN, se usó el citado material sin someterlo a más purificación y los productos secundarios se separaron por cromatografía en el siguiente paso.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,25 (bs, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), y 4,79 ppm (s, 2H); LCMS: 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR 2,65 min.

Intermedio N

Preparación de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]-*N'*-metilurea



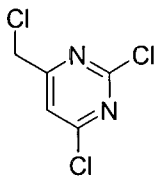
Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio L y empleando metil isocianato en lugar de etil isocianato, se preparó el intermedio N. A partir de 180 mg de 4-(clorometil)piridin-2-amina y cantidades proporcionales de los otros reactivos, la cantidad obtenida del compuesto puro del título fue de 42 mg (17 %) tras comatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 50 % de etil acetato en hexano, seguida de

trituration del residuo con éter para eliminar el contaminante.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,31 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (bm, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,69 (s, 2H) y 2,70 ppm (d, 3H); LCMS: 200,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR 1,17 min.

Intermedio O

Preparación de 2,4-dicloro-6-(clorometil)pirimidina

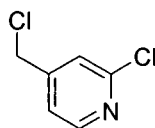


Este producto se preparó de forma similar al análogo 5-metilo sustituido que se describe en *Biorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 525, que se incluye en este documento como referencia. Una suspensión sometida a agitación de 6-(clorometil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (5,2 g, 32,6 mmol) en POCl_3 (9,1 ml, 97,9 mmol) se volvió a pasar por el circuito durante 16 h en presencia de nitrógeno. La mezcla se enfrió y se evaporó para dejar un aceite de color oscuro. Se añadió lentamente agua helada y se extrajo el producto en diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , y se concentró a presión reducida para obtener 2,4-dicloro-6-(clorometil)pirimidina (5 g) como aceite de color amarillo. Aunque el producto podía haberse usado en el paso siguiente sin purificar, se preparó otro lote de forma similar que fue posteriormente purificado por cromatografía mostrando la siguiente RMN.

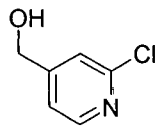
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (s, 1H) y 4,78 ppm (s, 2H).

Intermedio P

Preparación de 2-cloro-4-(clorometil)piridina



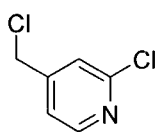
Paso 1: Preparación de (2-cloropiridin-4-il)metanol



Se disolvió una mezcla de metil 2-cloroisonicotinato (5,00 g, 29,14 mmol) en 10 ml de THF, se trató con 10 gotas de metanol, y se enfrió a 0° C. Se trató la solución con otra solución de borohidruro de litio (21,86 ml de 1 M en THF, 43,71 mmol) que a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 4 h, se enfrió la solución a 0° C y se extinguió con una solución de HCl 1 N. Se ajustó el pH a 10 con una solución de NaOH 1 N, y se extrajo la mezcla reactiva con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío obteniendo 2,96 g (70,8 %) de producto.

^1H RMN (300 MHz, CD_3CN) δ 8,32 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 4,62 (s, 2 H) y 3,53 ppm (bs, 1 H).

Paso 2: Preparación de 2-cloro-4-(clorometil)piridina

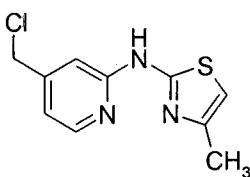


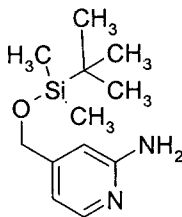
Se disolvió una muestra de (2-cloropiridin-4-il)metanol (110,0 mg, 0,77 mmol) en THF anhidro (1,5 ml), se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,69 mmol) y se enfrió a -78° C. Se añadió metanosulfonil cloruro (0,07 ml, 0,84 mmol), y se dejó que la mezcla reactiva se calentara lentamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (110,0 mg, 88,6 %).

^1H RMN (300 MHz, CD_3CN) δ 8,40 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H) y 4,63 ppm (s, 2 H); ES-MS m/z 183,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC TR (min) 2,30.

Intermedio Q

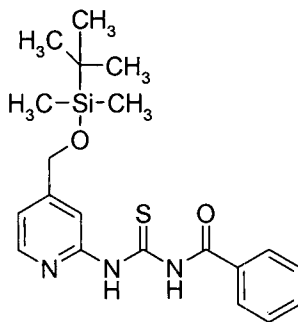
Preparación de 4-(clorometil)-*N*-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-amina



Paso 1: Preparación de 4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)piridin-2-amina

Se sometió a agitación una solución de (2-aminopiridin-4-il)metanol (5,0 g, 40 mmol), *tert*-butildimetilsilil cloruro (6,07 g, 40 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropano-2-amina (7,0 ml, 40 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,49 g, 4 mmol) en diclorometano (50 mL) durante 2 días a temperatura ambiente en presencia de nitrógeno. La mezcla reactiva resultante se lavó consecutivamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N), agua y salmuera. A continuación se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice usando un 50 % de etil acetato en hexano para obtener el compuesto puro del título (5,47 g).

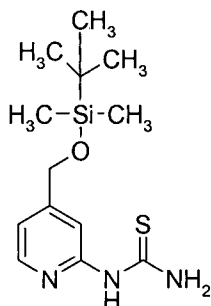
¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ 7,75 (m, 1H), 6,39 –6,48 (m, 2H), 4,70 (bs, 1H), 4,50 (s, 2H), 0,83 (s, 9H) y 0,03 ppm (s, 6H); ES-MS *m/z* 239,3 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 2,35.

Paso 2: Preparación de *N*-([4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)piridin-2-il]amino}carbonotioil)benzamida

Se calentó una solución de 4-([*tert*-butyl(dimetil)silil]oxi}metil)piridin-2-amina (2,00 g, 8,39 mmol) y benzoil isotiocianato (1,51 g, 9,23 mmol) en tolueno (20 ml) a 85° C durante 12 h. El disolvente fue eliminado por evaporación al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente del 0 al 10 % de etil acetato en hexano, para obtener el compuesto puro del título como un aceite de color amarillo que solidificó con el reposo (2,68 g, 79 %).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 0,82 (s, 9H), y 0,03 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 402,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 4,24.

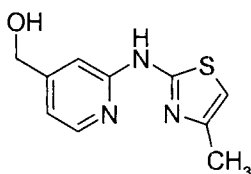
Paso 3: Preparación de *N*-[4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]piridin-2-il]tiourea



Se agitó una solución de *N*-([4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]piridin-2-il]amino}carbonotioil)benzamida (1,00 g, 2,49 mmol) en etanol absoluto (15 ml) con carbonato potásico (0,344 g, 2,49 mmol) y se calentó para volver a pasarla por el circuito en presencia de nitrógeno durante 16 h, tras las cuales se filtró la mezcla reactiva, y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título en crudo (670 mg, > 100%) como un sólido de color blanco que se usó en el paso siguiente sin purificarlo.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,55 (bs, 2H), 8,75 (bs, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 0,83 (s, 9H) y 0,03 ppm (s, 6H); ES-MS m/z 298,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 3,25.

Paso 4: Preparación de {2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino]piridin-4-il}metanol

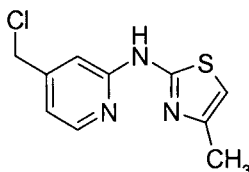


Se volvió a pasar por el circuito una solución de *N*-[4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]piridin-2-il]tiourea (material en crudo, 650 mg) y 1-cloroacetona (0,18 ml, 2,18 mmol) en etanol (10 ml) en presencia de nitrógeno durante 16 h, y se dejó enfriar. Se recogió un sólido blanco/rosado por filtración y se lavó con etanol. El filtrado se evaporó al vacío para obtener un segundo sólido blanco/rosado. La comparación por RMN de los dos sólidos indicó que en ambos casos se trataba del compuesto del título y que poseían pureza suficiente (aproximadamente el 90 %) para

pasar al siguiente paso sin una posterior purificación (el residuo combinado permitió obtener 516 mg, >100 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,42 (s, 2H) y 2,18 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 222,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,41.

Paso 5: Preparación de 4-(clorometil)-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-amina

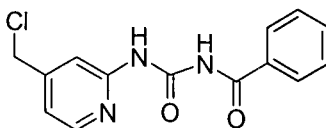


Se agitó una mezcla de {2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino]piridin-4-il}metanol (200 mg, 0,9 mmol) y tionil cloruro (0,66 ml, 9,04 mmol) durante 3 h y, a continuación, se evaporó al vacío. El residuo fue disuelto en etil acetato y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo por dos veces con etil acetato y, acto seguido, otras dos veces con una mezcla de isopropanol, etil acetato y diclorometano (1:8:1). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, y el residuo resultante se mezcló con metanol, se evaporó y, a continuación, se mezcló con etil acetato, y de nuevo se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido de color rosa pálido (200 mg, 9 2%) que fue usado en el siguiente paso como un sólido sin purificar.

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,30 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,55 (s, 2H) y 2,33 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 240,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 1,14.

Intermedio R

Preparación de N-({4-(clorometil)piridin-2-il}amino)carbonil)benzamida



Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio L y empleando benzoil isocianato en lugar de etil isocianato, y usando diclorometano en lugar de DMF como disolvente, se preparó el intermedio R. El producto, separado de la mezcla reactiva como un sólido, se recogió por filtración y se lavo con diclorometano.

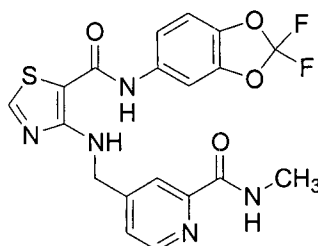
^1H RMN (DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 10,98 (bs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82 (s, 1H),

7,73 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,25 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), y 4,52 (s, 2H).

Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplo 1

Preparación de 4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino]carbonil}-1,3-tiazol-4-il) amino]metil}-N-metilpiridine-2-carboxamida

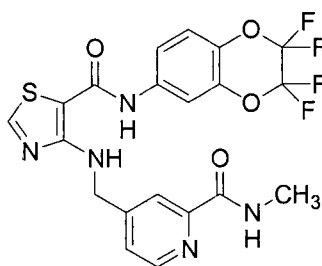
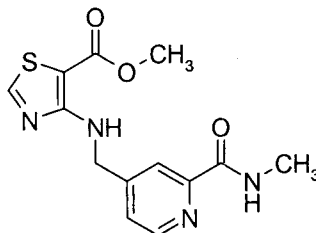


Se agitó una solución de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A, 81,8 mg, 0,27 mmol), {2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}metil metanosulfonato (Intermedio D, 66,8 mg, 0,27 mmol) y 2,6-di(*tert*)butil-4-metilfenol (6 mg) en dimetilformamida seca (1,0 ml) en presencia de nitrógeno mientras se añadía ioduro sódico (41 mg, 0,27 mmol). La solución resultante se agitó a 60° C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 6 h y, a continuación, se dejó reposar durante la noche sin calentar. La solución resultante se diluyó en 1 ml de metanol y se inyectó en dos porciones en una columna de HPLC C18 150/20 mm usando un gradiente del 10 al 50 % de acetonitrilo en agua (más un 0,05 % de ácido trifluoroacético). Las mejores fracciones que contenían el material deseado, determinadas por LCMS, se combinaron, se mezclaron con una solución saturada de NaHCO₃, y se extrajeron tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) evaporándose al vacío para obtener 13,8 mg (11 %) del compuesto puro del título.

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,43 (s, 1H), 8,35 (bs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,75 (d, 2H) y 2,90 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 448,3 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 3,18.

Ejemplo 2

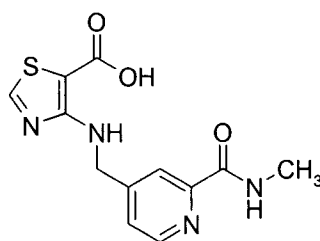
Preparación de N-metil-4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)

amino|carbonil}-1,3-tiazol-4-il) amino|metil}piridina-2-carboxamida**Paso 1: Preparación de metil 4-[(2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}metil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato**

Se desgaseó una solución de metil 4-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato (500 mg, 3,16 mmol) y {2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}metil metanosulfonato (Intermedio D, 1,00 g, 4,11 mmol) en DMF seco (10 ml) en un frasco lavador de gases en presencia de gas nitrógeno añadiéndose a continuación 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (70 mg, 0,32 mmol) y yoduro de sodio (616 mg, 4,11 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo agitación en presencia de nitrógeno en un frasco envuelto en papel de aluminio a 70 °C durante 5 h y, a continuación, se enfrió, se diluyó en diclorometano y se lavó con agua. El compuesto se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dar únicamente un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice usando un 50 % de etil acetato en hexano, seguida de 5 % de metanol en diclorometano para dar el compuesto puro del título (145 mg, 15 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,71 (bq, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,44 (d, 1H) 4,74 (d, 2H), 3,74 (s, 3H) y 2,78 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 307,1 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 2,30.

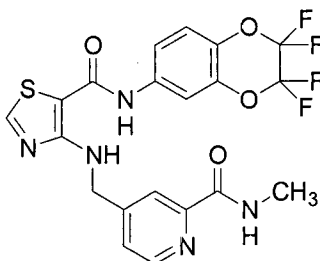
Paso 2: Preparación de ácido metil 4-[(2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}metil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico



Se agitó una solución de metil 4-[(2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}metil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato (140 mg, 0,46 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 4,57 mL) en ethanol (3 ml) y THF (3 ml) en presencia de nitrógeno, calentando a 70 °C durante 1 h y enfriando a continuación. La solución resultante fue condensada a un volumen bajo por evaporación al vacío y, acto seguido, se diluyó con fosfato potásico monobásico (1 N), ajustado a pH 4 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) extrayéndose 5 veces con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 67 %).

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,4 (ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,75 (s, 2H) y 2,89 (d, 3H); ES-MS *m/z* 293,1 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 1,90.

Preparación de *N*-metil-4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)amino]carbonil}-1,3-tiazol-4-il) amino]metil}piridina-2-carboxamida



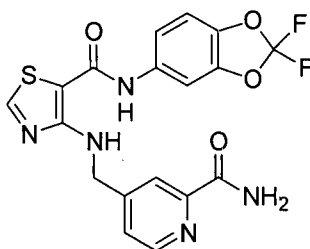
Se calentó una mezcla de ácido 4-[(2-[(metilamino)carbonil]piridin-4-il}metil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (86 mg, 0,25 mmol), 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina (67 mg, 0,30 mmol), (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonium hexafluorofosfato (PyBOP, 156 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,75 mmol) en DMF (1 ml) más diclorometano (3 ml) con agitación en presencia de nitrógeno a 60 °C durante 24 h y se enfrió. El análisis por HPLC mostró la permanencia de una cantidad considerable de material inicial, por lo que se añadió además 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina (56 mg, 0,25 mmol) y se continuó calentando durante 4

h más; la mezcla reactiva se inyectó directamente en un sistema preparatorio de HPLC C18. El producto que contenía fracciones se evaporó al vacío para eliminar algo de acetonitrilo, vertiéndose posteriormente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto puro del título (16 mg, 11 %).

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,49 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,87 (d, 2H) y 2,98 (d, 3H); ES-MS m/z 498,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,69.

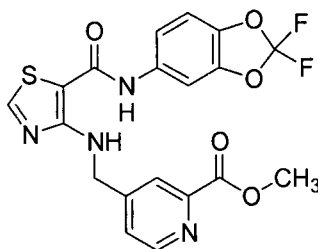
Ejemplo 3

Preparación de 4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino]carbonil)-1,3-tiazol-4-il) amino]metil]-N-metilpiridina-2-carboxamida



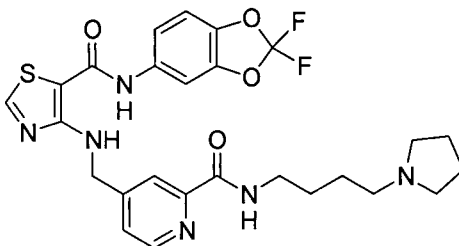
Este material se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 500 mg de 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y cantidad proporcional del intermedio C en lugar del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. Tras calentar a 60 °C en n frasco envuelto en papel de aluminio durante 3 h, se añadieron otros 115 mg del intermedio D, continuándose la agitación a 60 °C durante otras 16 h antes de aislar el producto sin purificar como se describió anteriormente. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 3 % de metanol en diclorometano, y las mejores fracciones fueron repurificadas en una segunda columna usando un gradiente del 0 al 1 % de metanol. La cantidad obtenida de compuesto puro fue de 264 mg (36 %).

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,20 (bs, 1H), 7,07 (s, 2H), 5,56 (bs, 1H) y 4,90 ppm (d, 2H); ES-MS m/z 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC TR (min) 3,32.

Ejemplo 4**Preparación de 4-{{(5-{{(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino}carbonil}}-1,3-tiazol-4-il) amino}metil}}-N-metilpiridina-2-carboxilato**

Se calentó una suspensión de 4-{{(5-{{(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino}carbonil}}-1,3-tiazol-4-il) amino}metil}}piridin-2-carboxamida (35 mg, 0,06 mmol) en 1,2 ml de metanol y *N,N'*-dimetilformamida dimetilacetal (23 mg, 0,19 mmol) con agitación en un vial sellado a 50 °C. El material sólido inicial se disolvió en unos 30 min dando una solución transparente. Después de 2 h de calentamiento la solución se evaporó al vacío y el residuo fue cromatografiado en gel de sílice con un gradiente del 0 al 1 % en diclorometano para obtener 10 mg (30 %) del compuesto puro del título.

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,65 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (bt, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,06 (s, 2H) 4,87 (d, 2H) and 3,95 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 449,2 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 3,39 .

Ejemplo 5**Preparación de 4-{{(5-{{(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino}carbonil}}-1,3-tiazol-4-il) amino}metil}}-N-(4-pirrolidin-1-ilbutil)piridina-2-carboxamida**

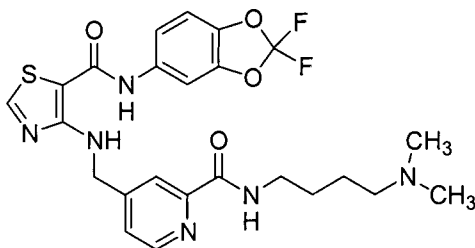
Se trató una lechada de 4-{{(5-{{(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino}carbonil}}-1,3-tiazol-4-il) amino}metil}}piridina-2-carboxamida (95 mg, 0,21 mmol) en metanol (0,60 ml) como en el ejemplo 4 para preparar una solución de metil 4-{{(5-{{(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino}carbonil}}-1,3-tiazol-4-il)

amino]metil}piridina-2-carboxilato, que se usó directamente por adición de 4-pirrolidín-1-ilbutan-1-amina (266 mg, 1,87 mmol) y agitación durante 16 h. La solución reactiva se purificó por HPLC usando la inyección directa, en tres porciones, en una columna YMC-Pack pro C18 (150 x 20 mm) y se eluyó a 20 ml/min con un gradiente del 10 al 50 % de acetonitrilo en agua más 0,05 % TFA. Las fracciones puras de cada inyección se combinaron, se volvieron básicas por adición de bicarbonato sódico y se extrajeron con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto puro del título (16 mg, 11 %).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,2-7,27 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,39 (bt, 2H), 2,4-2,55 (m, 6H), 1,7-1,8 (m, 4H) y 1,5-1,65 ppm (m, 4H); ES-MS m/z 558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, y 580,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC TR (min) 2,90.

Ejemplo 6

Preparación de 4-{[(5-{[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino]carbonil}-1,3-tiazol-4-il) amino]metil}-N-(4-dimetilamino)butil}piridina-2-carboxamida



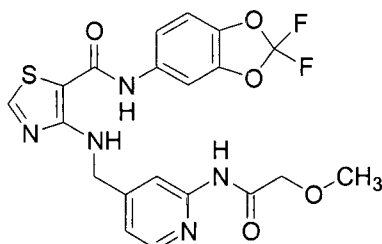
Se preparó una solución de metil 4-{[(5-{[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino]carbonil}-1,3-tiazol-4-il) amino]metil}piridina-2-carboxilato (50 mg, 0,11 mmol) en metanol como en el ejemplo 4, y dicha solución se usó directamente por adición de *N,N*-dimetilbutano-1,4-diamina (117 mg, 1,0 mmol), seguida de agitación durante 3 h a 50 °C en un tubo sellado. La HPLC (gradiente del 10 al 50 % de acetonitrilo en agua más 0,05 % TFA) de una alícuota mostró la presencia de éster inicial residual, por lo que se añadió más *N,N*-dimetilbutano-1,4-diamina (37 mg, 0,3 mmol) y se continuó el calentamiento durante otra hora más. La solución con el producto fue purificada como en el ejemplo 5 para obtener 7 mg del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (d, meta-acoplamiento, 1H), 7,28 (d, orto-acoplamiento, 1H), 7,08 (dd, orto y

meta-acoplamiento, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (bt, 1H), 3,41 (bt, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,23 (s, 6H) y 1,5-1,7 ppm (m, 4H); ES-MS m/z 533,2 $[M+H]^+$, y 580,3 $[M+Na]^+$, HPLC TR (min) 2,53.

Ejemplo 7

Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-[(metoxiacetil) amino]piridin-4-il]metil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida

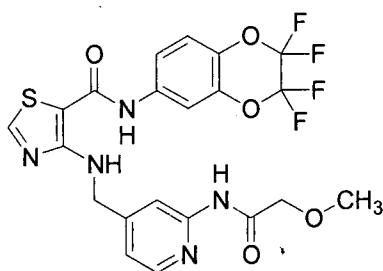


Este material se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 116 mg de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (intermedio A) y cantidades proporcionales de intermedio G en lugar de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante la noche antes de aislar el producto crudo como se describió anteriormente. El material fue purificado por comatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 60 % de etil acetato en hexano. La cantidad obtenida de material puro fue de 28 mg (15 %).

^1H RMN (300 MHz, acetonitrile- d_3) δ 8,72 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (bs, 1H), 7,96 (bt, 1H), 7,67 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,28 (dd, 1H, meta y orto-acoplamiento), 7,16 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,80 (d, 2H), 3,99 (s, 2H) y 3,46 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 478,1 $[M+H]^+$, 500,1 $[M+Na]^+$, HPLC TR (min) 3,40.

Ejemplo 8

Preparación de 4-[(2-[(metoxiacetil) amino]piridin-4-il]metil) amino]-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

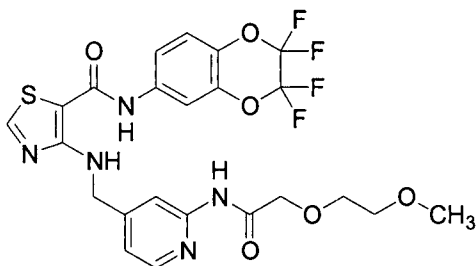


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 118 mg de 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) y cantidades proporcionadas del intermedio G en vez del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 19 horas antes de aislar el producto crudo por evaporación de los solventes al vacío. Este residuo fue purificado por HPLC C18 preparativa como una solución en metanol y en un gradiente del 10 al 60 % de acetonitrilo en agua más TFA 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se diluyeron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron (Na₂SO₄) evaporándose al vacío para obtener 35 mg (20 %) del compuesto puro del título como un sólido.

¹H RMN (300 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,73 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,99 (bt, 1H), 7,74 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,47 (dd, 1H, meta y orto-acoplamiento), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,00 (s, 2H) and 3,47 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 528,3 [M+H]⁺, 550,1[M+Na]⁺, HPLC TR (min) 3,40.

Ejemplo 9

Preparación de 4-[(2-[(2-metoxietoxy) acetil]amino}piridin-4-il)metil]amino}-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



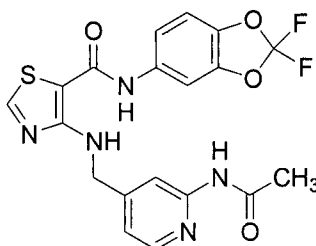
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 117 mg de 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-

benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) y cantidades proporcionadas del intermedio H en vez del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 19 horas antes de aislar el producto crudo por evaporación de los solventes al vacío. Este residuo fue purificado por HPLC C18 preparativa como una solución en metanol y en un gradiente del 10 al 60 % de acetonitrilo en agua más TFA 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se diluyeron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. Los extractos se secaron (Na₂SO₄) evaporándose al vacío para obtener 35 mg (18 %) del compuesto puro del título como un sólido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,48 (t, 2H) y 3,27 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 572,1 [M+H]⁺, 594,1 [M+Na]⁺, HPLC TR (min) 3,01.

Ejemplo 10

Preparación de 4-({2-(acetilamino)piridin-4-il}metil}amino)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

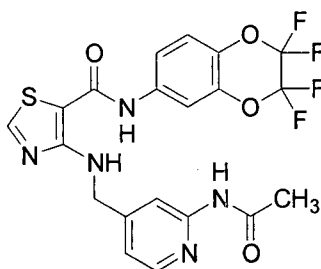


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 50 mg de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A) y cantidades proporcionadas del intermedio F en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 5 h y, a continuación, se dejó reposar durante la noche sin calentar antes de aislar el producto crudo como se describió anteriormente. Este residuo fue purificado con HPLC preparatoria como en el ejemplo 4 para obtener 10 mg del compuesto puro del título.

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (bs, 1H), 7,89 (bt, 1H), 7,67 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,14 (s, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 4,80 (d, 2H) y 2,13 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 470,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC TR (min) 2,93.

Ejemplo 11

Preparación de 4-[(2-[(acetilamino]piridin-4-il]metil) amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

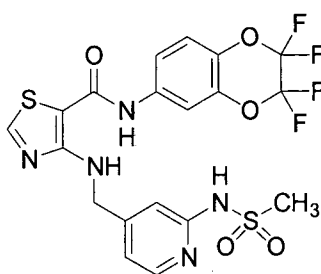


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 50 mg de 4-amino-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) en lugar de 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y proporciona más cantidad del intermedio F que del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 16 h enfriándose a continuación. La mezcla reactiva se diluyó con etil acetate, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparatoria para producir a continuación el compuesto puro del título (5 mg).

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,59 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,06 (bs, 1H), 7,89 (bt, 1H), 7,68 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,80 (d, 2H) y 2,13 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 520,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC TR (min) 2,79.

Ejemplo 12

Preparación de 4-[(2-[(metilsulfonil) amino]piridin-4-il]metil) amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

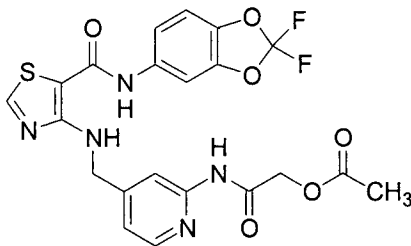


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 118 mg de 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) en lugar de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y cantidades proporcionadas de *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]metanosulfonamida (Intermedio K) en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros componentes de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 16 h enfriándose a continuación. La mezcla reactiva se diluyó con etil acetato, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparatoria para producir el compuesto puro del título (8,3 mg).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,78 (s, 2H) y 3,11 ppm (s, 3H); ES-MS *m/z* 534,1 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 3,07.

Ejemplo 13

Preparación de 2-[(4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il) amino]carbonil]-1,3-tiazol-4-il) amino]metil]piridin-2-il) amino]-2-oxoetil acetato



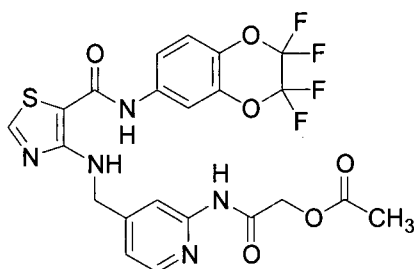
El compuesto a titular se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 110 mg de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A) y cantidades proporcionadas de 2-{[4-(clorometil)piridin-2-il]amino}-2-oxoetil acetato (Intermedio E) en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros componentes de la reacción. La mezcla

reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante la noche antes de aislar el producto crudo como se describió en el ejemplo 12. El material fue purificado por comatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 60 % de etil acetato en hexano. La cantidad obtenida de compuesto puro del título fue de 38 mg (20 %).

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,64 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (bt, 1H), 7,63 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,45 (s, 1H), 7,00-7,12 (m, 3H), 4,83 (d, 2H), 4,67 (s, 2H) y 2,20 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 506,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 528,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC TR (min) 2,71.

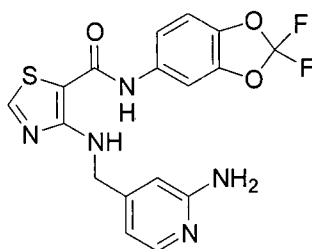
Ejemplo 14

Preparación de 2-oxo-2-[(4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) amino]carbonil]-1,3-tiazol-4-il) amino]metil]piridin-2-il) amino]etil acetato



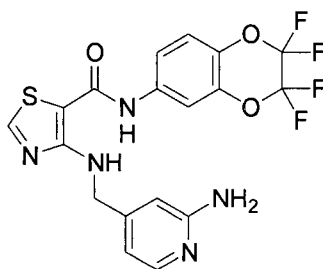
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 118 mg de 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) en vez de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y cantidades proporcionadas de 2-[(4-(clorometil)piridin-2-il)amino]-2-oxoetil acetato (Intermedio E) en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros componentes de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 16 h enfriándose a continuación. La mezcla reactiva se diluyó con etil acetate, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El material fue purificado por comatografía en gel de sílice usando un gradiente del 10 a 60 % de etil acetato en hexano. La cantidad obtenida del compuesto del título fue de 35 mg (19 %).

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,93 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,93 (bt, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,10-7,28 (m, 4H), 4,86 (m, 2H), 4,68 (s, 2H) y 2,21 ppm (s, 3H); ES-MS m/z 556,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 578,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, HPLC TR (min) 3,08.

Ejemplo 15**Preparación de 4-[(2-(aminopiridin-4-il)metil)amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida**

Se agitó una solución de 2-[(4-[(5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]carbonil)-1,3-tiazol-4-il)amino]metil}piridin-2-il)amino]-2-oxoetil acetato (Ejemplo 13, 17 mg) en metanol (1 ml) más diclorometano (0,2 ml) con 43 mg de carbonato potásico durante la noche para producir una mezcla del compuesto del título y *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-(glicolilamino)piridin-4-il)metil]amino)-1,3-tiazol-5-carboxamida. Dicha mezcla se filtró y se evaporó al vacío, y el residuo se mezcló con una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,3 ml, 1 N), THF (3 ml) y metanol (0,3 ml) y se agitó durante 3 días. El solvente se eliminó por evaporación al vacío, y el residuo se extrajo con etil acetato. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para obtener el compuesto puro del título (10 mg).

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,50 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (bt, 1H), 7,57 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,60 (d, 2H) y 4,38 (bs, 2H); ES-MS *m/z* 406,4 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 2,67.

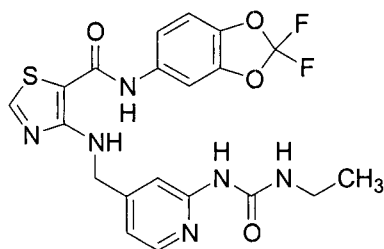
Ejemplo 16**Preparación de 4-[(2-[(aminopiridin-4-il)metil]amino)-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida**

Se agitó una solución de 2-oxo-2-[(4-[(5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) amino]carbonil]-1,3-tiazol-4-il) amino]metil]piridin-2-il) amino]etil acetato (Ejemplo 14, 14 mg) en metanol (1 ml) más diclorometano (0,2 ml) con 31 mg de carbonato potásico durante 2 h para producir una mezcla de productos en la que el compuesto del título fue el componente principal. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. Tras dejarla reposar durante la noche, la evaluación por HPLC indicó que el único producto significativo era el compuesto del título en una forma razonablemente pura (> 90 %). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para obtener el compuesto puro del título (7 mg).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,55 (m, 2H) y 4,68 (s, 2H); ES-MS m/z 456,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,78.

Ejemplo 17

Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-[(etilamino)carbonil]amino]piridin-4-il)metil] amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida



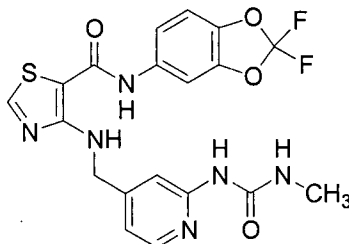
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 90 mg de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A) y cantidades proporcionadas de intermedio L en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 40 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo 3 veces con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener un residuo que fue purificado por HPLC C18 preparativa por inyección de una solución de metanol y se eluyeron con un gradiente del 10 al 60 % de acetonitrilo en agua más TFA 0,05 %. La base libre se preparó a partir de sal de TFA por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a las fracciones que contenían el producto y extrayéndolas con diclorometano

seguidas del secado (Na_2SO_4) y de la concentración del extracto al vacío para obtener el compuesto puro del título. La cantidad obtenida del compuesto del título fue de 18,6 mg.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,80 (s, 1H), 9,15 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,66 (d, 2H), 3,16 (q, 2H), y 1,08 ppm (t, 3H); ES-MS m/z 477,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 3,03.

Ejemplo 18

Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-[(metilamino)carbonil]amino]piridin-4-il)metil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida

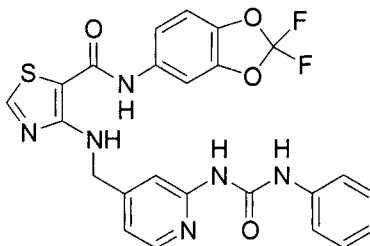


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 95 mg de 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A) y cantidades proporcionadas del intermedio N en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 19 horas hasta que el análisis por LCMS de dicha mezcla mostró una conversión sustancial de los productos. La mezcla final en crudo resultante fue evaporada a baja presión con calentamiento para eliminar el DMF. Se diluyó el residuo con 2 ml de metanol y se purificó por HPLC C18 preparatoria usando agua para un gradiente de acetonitrilo (del 10 al 60 % más TFA 0,05 %). Las fracciones que contenían el producto fueron convertidas a base libre por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y por extracción con diclorometano cuatro veces. Los extractos combinados se lavaron con saturación de salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto puro del título (36 mg, 25 % teórico).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (bs, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,62 (d, 2H) y 2,67 ppm (d, 3H); ES-MS m/z 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,48.

Ejemplo 19

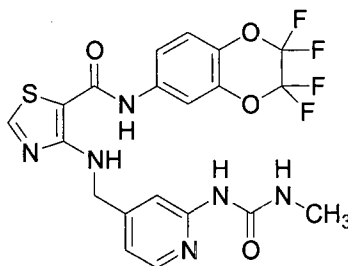
Preparación de 4-[(2-[(anilino-carbonil) amino]piridin-4-il}metil amino)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A) y cantidades proporcionadas de intermedio M en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio entre 2 y 24 horas hasta que el análisis por LCMS de dicha mezcla mostró una conversión sustancial de los productos. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo 3 veces con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó por HPLC C18 preparatoria usando agua para un gradiente de acetonitrilo (normalmente del 10 al 50 %) con adición de TFA 0,05 a 0,1 %. La base libre se prepara a partir de sal de TFA por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a las fracciones que contienen el producto, extrayéndolas con diclorometano seguidas del secado del extracto (Na_2SO_4) y de la concentración al vacío para obtener el compuesto puro del título.

Ejemplo 20

Preparación de 4-[(2-{[(metilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

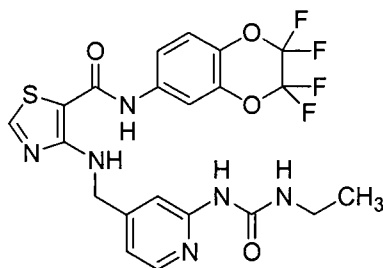


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 88 mg de 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) y cantidades proporcionadas de intermedio N en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 17 horas hasta que el análisis por LCMS de dicha mezcla mostró una conversión sustancial de los productos. La mezcla final en crudo resultante se evaporó a baja presión con calentamiento para eliminar el DMF. Se diluyó el residuo con 2 ml de metanol y se purificó por HPLC C18 preparatoria usando agua para un gradiente de acetonitrilo (del 10 al 60 % más TFA 0,05 %). Las fracciones que contenían el producto fueron convertidas a base libre por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y por extracción con diclorometano tres veces, seguidas de secado (Na₂SO₄) y de la concentración al vacío para obtener el compuesto puro del título (32 mg, 25 % teórico).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (bs, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,64 (d, 2H) y 2,68 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 513,2 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 2,80.

Ejemplo 21

Preparación de 4-[(2-[(etilamino)carbonil]amino]piridin-4-il)metil] amino]-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



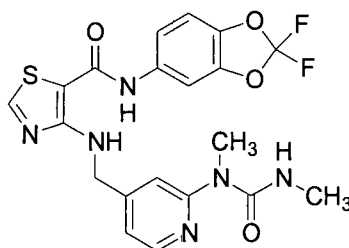
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo 1, pero comenzando con 93 mg de 4-amino-*N*-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) y cantidades proporcionadas de intermedio L en vez del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 17 horas hasta que el análisis por LCMS de dicha mezcla mostró una conversión sustancial de los productos. La mezcla final en crudo resultante se

evaporó a baja presión con calentamiento para eliminar el DMF. Se diluyó el residuo con 2 ml de metanol y se purificó por HPLC C18 preparatoria usando agua para un gradiente de acetonitrilo (del 10 al 60 % más TFA 0,05 %). Las fracciones que contenían el producto fueron convertidas a base libre por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y por extracción con diclorometano tres veces, seguidas de secado (Na_2SO_4) y de la concentración al vacío para obtener el compuesto puro del título (44 mg, 31 % teórico).

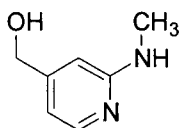
^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,87 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,64 (d, 2H) 3,17 (q, 2H) y 1,07 ppm (t, 3H); ES-MS m/z 527,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,90.

Ejemplo 21-a

Preparación de N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-{metil[(metil amino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxamida

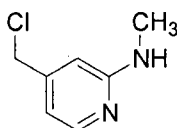


Paso 1: Preparación de [2-(metilamino)piridin-4-il]metanol



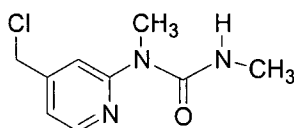
Se calentó una solución de (2-cloropiridín-4-il)metanol (a partir de la preparación del intermedio P, paso 1) e hidrocloreto de metilamina en piridina a 200 °C en un tubo sellado durante 16 h. El disolvente se eliminó por evaporación al vacío, y el residuo del producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de diclorometano con un 10 % de metanol en diclorometano.

Paso 2: Preparación de 4-(clorometil)-N-metilpiridin-2-amina



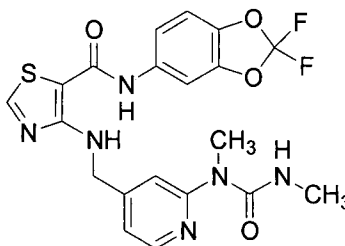
El compuesto del título se preparó usando el método general de preparación del intermedio E, en su paso 1, pero sustituyendo [2-(metilamino)piridin-4-il]metanol por (2-aminopiridin-4-il)metanol,.

Paso 3. Preparación de N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-N,N'-dimetilurea



El paso se lleva a cabo usando el método descrito para la preparación del intermedio L, pero usando el producto del paso 2 antes descrito en vez de 4-(clorometil)piridin-2-amina, y metil isocianato mejor que etil isocianato.

Paso 4: Preparación del compuesto del título

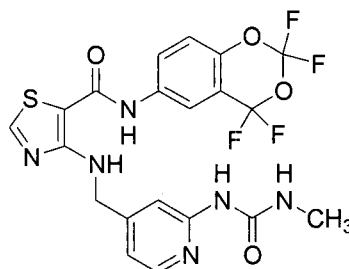


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 1, pero comenzando con 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A) y una cantidad proporcional de N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-N,N'-dimetilurea mejor que el Intermedio D. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio en presencia de nitrógeno entre 2 y 24 horas hasta que el análisis por LCMS de dicha mezcla mostró una conversión sustancial de los productos. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo 3 veces con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó por HPLC C18 preparatoria usando agua para un gradiente de acetonitrilo (normalmente del 10 al 50 %) con adición de TFA 0,05 a 0,1 %. La base libre se prepara a

partir de sal de TFA por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a las fracciones que contienen el producto, extrayéndolas con diclorometano, seguidas del secado del extracto (Na_2SO_4) y de la concentración *al vacío* para obtener el compuesto puro del título.

Ejemplo 21-o

Preparación de 4-[[[2-[[[(metilamino)carbonil]amino]piridin-4-il)metil]amino]-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

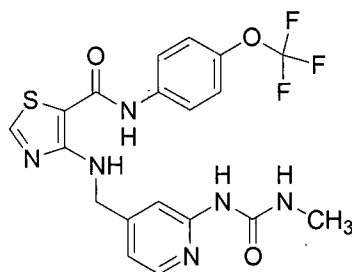


El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 1, pero comenzando con 4-amino-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B-2) mejor que el intermedio A produciendo cantidades del intermedio N mejor que del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 24 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etil acetato. El extracto se lavó 3 veces con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado por comatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 100 % de etil acetato en hexano.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,96 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,62 (d, 2H) y 2,69 ppm (d, 3H); ES-MS m/z 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,78.

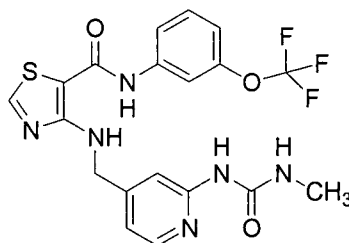
Ejemplo 21-p

Preparación de 4-[[[2-[[[(metilamino)carbonil]amino]piridin-4-il)metil]amino]-

N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 21-o, pero comenzando con 4-amino-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B-3) mejor que el Intermedio B-2, así como cantidades proporcionales de los otros componentes de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 24 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etil acetato. El extracto se lavó 3 veces con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 100 % de etil acetato en hexano.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,23 (bs, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,62 (d, 2H) y 2,69 ppm (d, 3H); ES-MS *m/z* 467,4 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 2,59.

Ejemplo 21-q**Preparación de 4-[[2-[(metilamino)carbonil]amino}piridin-4-il]metil]amino]-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida**

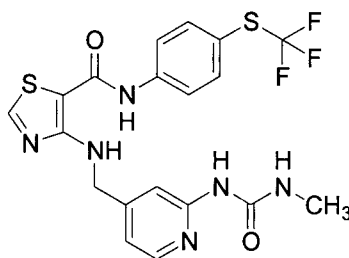
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 21-o, pero comenzando con 4-amino-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B-4) mejor que el Intermedio B-2, así como cantidades proporcionales de los otros componentes de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60

°C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 24 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etil acetato. El extracto se lavó 3 veces con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 100 % de etil acetato en hexano.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,82 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,62 (d, 2H) y 2,69 ppm (d, 3H); ES-MS m/z 467,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,61.

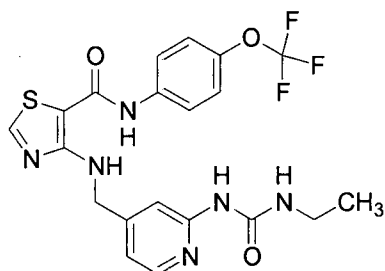
Ejemplo 21-x

Preparación de 4-[(2-[(metilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}-N-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}-1,3-tiazol-5-carboxamida



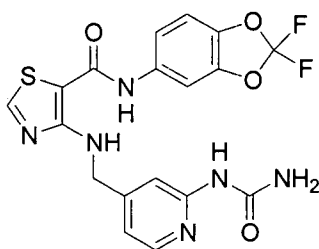
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 21-o, pero comenzando con 4-amino-N-{4-[(trifluorometil)thio]fenil}-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B-5) mejor que con el intermedio B-2, así como cantidades proporcionales de los otros componentes de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 24 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etil acetato. El extracto se lavó 3 veces con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 100 % de etil acetato en hexano.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,62 (d, 2H) y 2,70 ppm (d, 3H); ES-MS m/z 483,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC TR (min) 2,75.

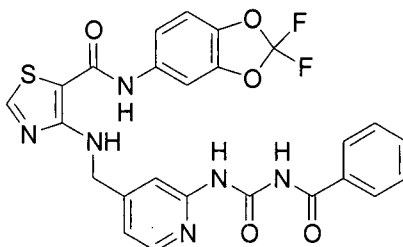
Ejemplo 21-y**Preparación de 4-[(2-[(etilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}-
N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida**

El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 21-o, pero comenzando con 4-amino-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B-3) mejor que con el intermedio B-2 y cantidades proporcionales del intermedio L mejor que del intermedio N, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 24 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etil acetato. El extracto se lavó 3 veces con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado por comatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 100 % de etil acetato en hexano.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,22 (bt, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,62 (d, 2H), 3,15 (m, 2H) y 1,06 ppm (t, 3H); ES-MS *m/z* 481,1 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 2,67.

Ejemplo 21-z**Preparación de 4-[(2-[(aminocarbonil) amino]piridin-4-il)metil] amino]-
N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5 -carboxamida**

Paso 1: Preparación de 4-[(2-[(benzoilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazoli-5-carboxamida



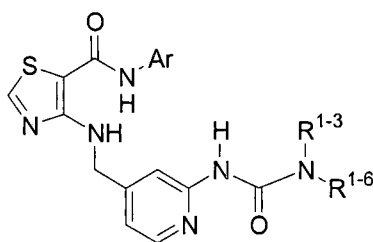
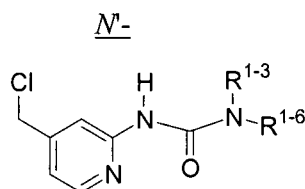
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 1, pero comenzando con cantidades proporcionales de N-([4-(clorometil]piridin-2-il]amino}carbonil)benzamida (Intermedio R) más que del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros componentes de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio durante 24 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etil acetato. El extracto se lavó 3 veces con agua y, a continuación, se saturó en salmuera. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 100 % de etil acetato en hexano.

ES-MS *m/z* 553,1 [M+H]⁺ y 575,0 [M+Na]⁺, HPLC TR (min) 3,44.

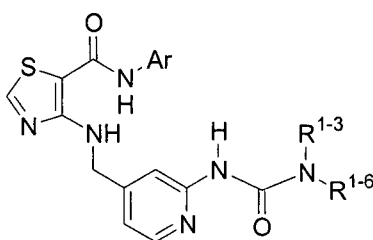
Paso 2: Preparación de 4-[(2-[(aminocarbonil) amino]piridin-4-il}metil) amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

Se agitó una suspensión de 4-[(2-[(benzoilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (36 mg, 0,07 mmol) y carbonato potásico (9,0 mg, 0,07 mmol) en etanol absoluto (0,95 ml) a 85° C en un tubo sellado durante 1,5 hr. La mezcla resultante fue evaporada, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 10 % de metanol en diclorometano para obtener el compuesto puro del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (s muy ancho, 2H), 6,80 (d, 1H), y 4,62 ppm (d, 2H); ES-MS *m/z* 449,3 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 2,47.

Ejemplos 21-b a 21-x**Paso 1: Preparación de varias *N*-[4-(clorometil)piridin-2-il]ureas con otros sustituyentes**

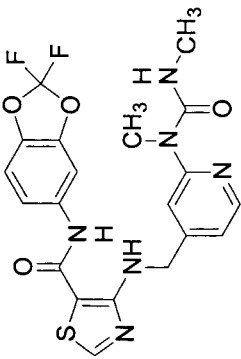
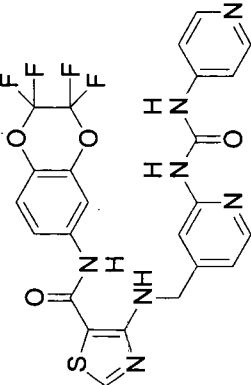
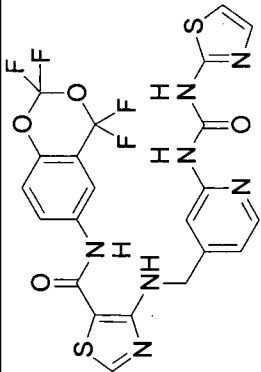
Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio L y por sustitución del alquil o aril isocianato que corresponda mejor que el etilisocianato, ya en DMF, ya en diclorometano como disolvente, pueden prepararse los intermedios con la estructura anterior en los que los grupos R^{1-3} y R^{1-6} se encuentran en los ejemplos 21-b a 21-g, 21-i, y 21-o a 21-w de la tabla A. Usando los métodos descritos para la preparación del intermedio E, en el paso 2, y empleando carbamoil cloruro en lugar de acetoxiacetil cloruro, pueden prepararse los intermedios que llevan a los ejemplos 21-k a 21-n de la tabla A. En todos los casos, el isocianato o el carbamoil cloruro que corresponda se encuentra disponible comercialmente o su síntesis es evidente para el especialista en la materia, encontrándose descrita en la literatura científica general.

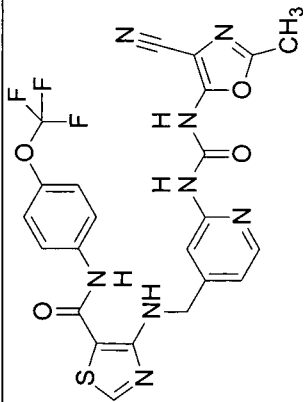
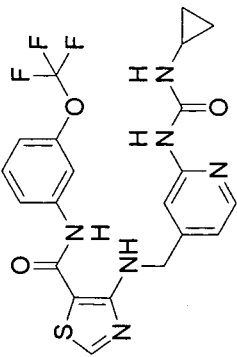
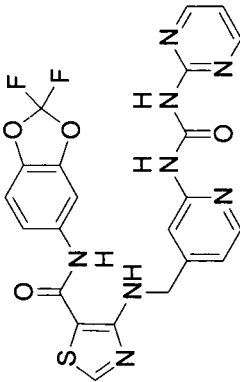
Paso 2: Preparación de los compuestos del título

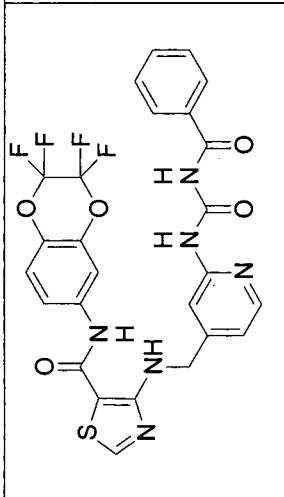
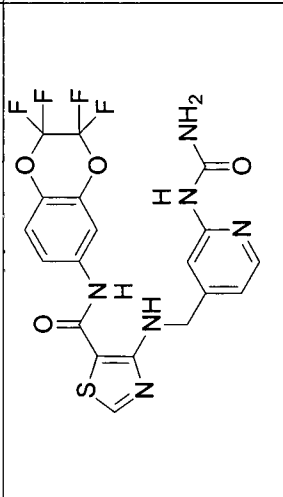
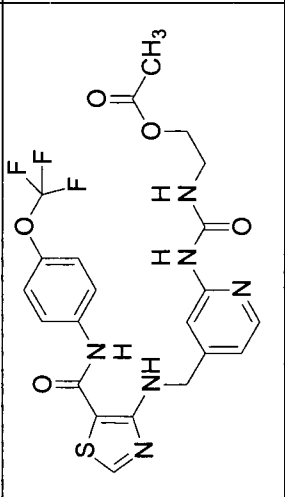
El compuesto del título se preparó usando el mismo método descrito para el ejemplo 1, pero comenzando, bien con 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A), o bien con otro material que figure en la lista de intermedios B, B-2, B-3, B-4 ó B-5, en lugar del intermedio A, y proporciona cantidades

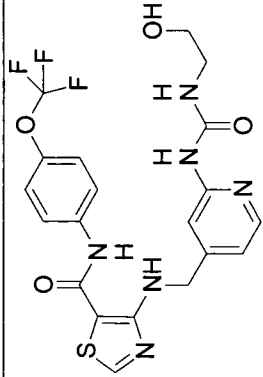
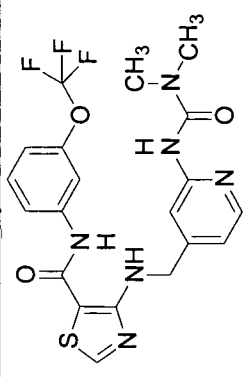
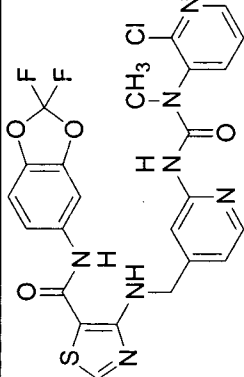
del intermedio adecuado a partir del paso 1, mejor que del intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio entre 2 y 24 horas hasta que el análisis por LCMS de dicha mezcla mostró una conversión sustancial de los productos. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo 3 veces con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó por HPLC C18 preparatoria usando agua para un gradiente de acetonitrilo (normalmente del 10 al 50 %) con adición de TFA 0,05 a 0,1 %. La base libre se prepara a partir de sal de TFA por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a las fracciones que contienen el producto, extrayéndolas con diclorometano, seguidas del secado del extracto (Na_2SO_4) y de la concentración *al vacío* para obtener el compuesto puro del título. En el caso de los compuestos de los títulos 21-h y 21-j, los productos bloqueados iniciales 21-g y 21-I, respectivamente, se convierten a los compuestos finales de los títulos por tratamiento con carbonato potásico en metanol o etanol. Las estructuras y nombres de los compuestos de los títulos 21-a a 21-x se muestran en la tabla A.

Tabla A

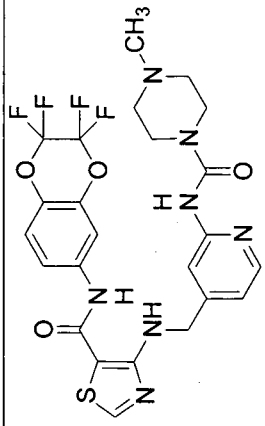
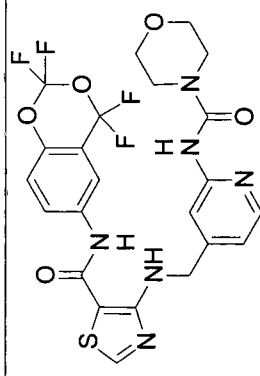
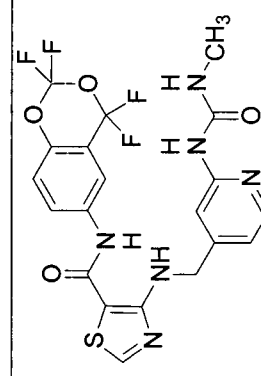
Número del ejemplo	Estructura	Nombre
21-a		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-{{[(2-{metil}(metil amino)carbonil]amino} piridin-4-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-b		4-{{[(2-{{(piridin-4-ilamino)carbonil]amino} piridin-4-il)metil]amino}-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-c		N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-4-{{[(2-{{[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]amino} piridin-4-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxamida

21-d		4-({[2-({[4-cyano-2-metil-1,3-oxazol-5-il] amino)carbonil}amino)piridin-4-il]metil}amino)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-e		4-{{[2-{{[ciclopropilamino]carbonil}amino}piridin-4-il]metil}amino}-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-f		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-{{[2-{{[pirimidin-2-ilamino]carbonil}amino}piridin-4-il]metil}amino}-1,3,5-carboxamida,

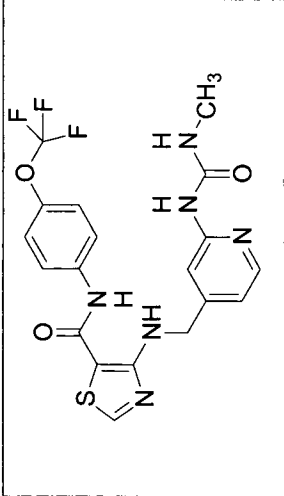
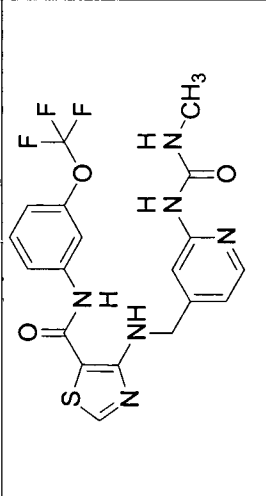
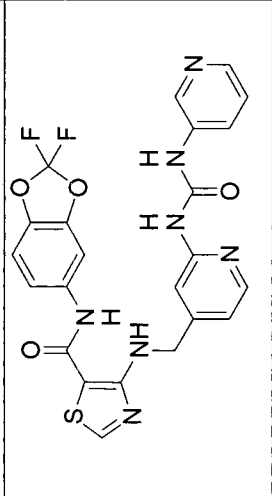
21-g		4-{{2-{{(benzoilamino)carbonil}amino}piridin-4-il)metil}amino}- N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)- 1,3-tiazol-5-carboxamida
21-h		4-{{2-{{(aminocarbonil) amino}piridin-4-il}metil} amino}- N-(2,2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)- 1,3-tiazol-5-carboxamida
21-i		2-{{4-({5-({4-(trifluorometoxi)fenil}amino}carbonil)- 1,3-tiazol-4-il}amino}metil}piridin-2-il}amino}carbonil)- amino]etil acetato

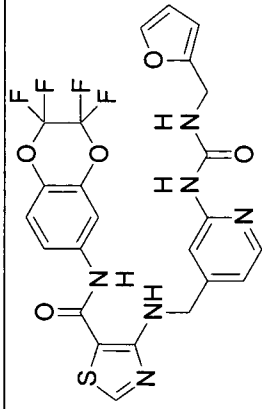
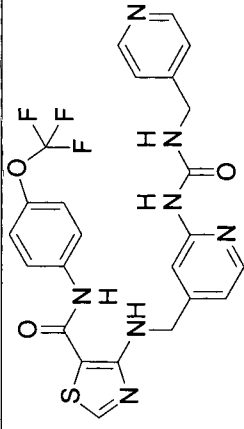
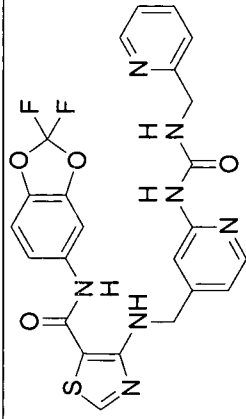
21-j		4-({[2-({[2-(2-hidroxietyl) amino]carbonyl}amino)piridin-4-il]metil]amino}-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-k		4-({[2-({[(dimetilamino)carbonyl]amino}piridin-4-il]metil]amino}-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-l		4-({[2-({[2-cloropiridin-3-il](metil) amino]carbonyl}amino)piridin-4-il]metil]amino)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazoli-5-carboxamida

204

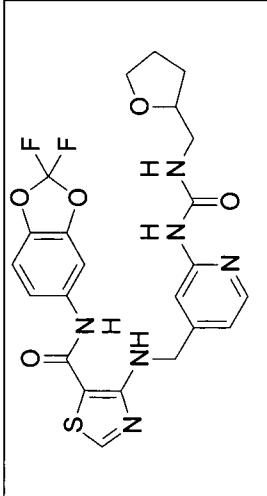
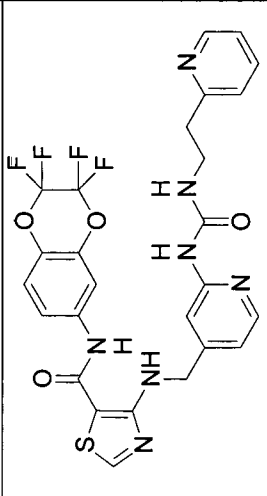
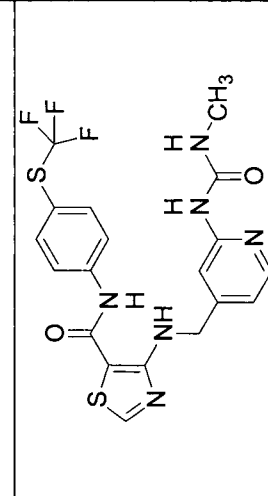
21-m		4-metil-N-4-{{{5-{{{(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) amino}carbonil}-1,3-tiazol-4-il) amino}metil}piperazin-1-carboxamida
21-n		N-4-{{{5-{{{(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il) amino}carbonil}-1,3-tiazol-4-il) amino}metil}piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida
21-o		4-{{{2-(((benzoilamino)carbonil}amino}piridin-4-il)metil}amino}-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

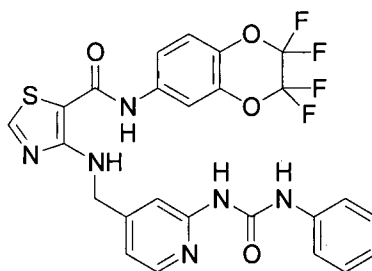
205

21-p		4-{{(2-{{[(benzoilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}}- N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-q		4-{{(2-{{[(metilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}}- N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-r		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-{{(2-{{[(piridin- 3-ilamino)carbonil]amino}piridin-4-il)metil]amino}}-1,3- tiazol-5-carboxamida,

21-s		4-({[2-({[2-furilmetil] amino]carbonil} amino)piridin-4-y]metil]amino}-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-t		4-({[2-({[2-({[piridin-4-ilmetil] amino]carbonil} amino)piridin-4-il]metil]amino}-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-u		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-({[2-({[piridin-2-ilmetil] amino]carbonil} amino)piridin-4-il]metil]amino)-1,3-tiazol-5-carboxamida

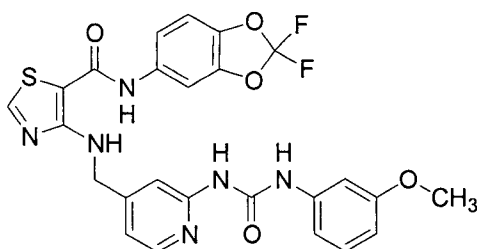
207

21-v		N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-{{[(2-{{[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]pyridin-4-yl)methyl}amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-w		4-{{[(2-({[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]carbonil}amino)pyridin-4-yl)methyl]amino}-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
21-x		4-{{[(2-{{[(benzoylamino)carbonil]amino}pyridin-4-yl)methyl]amino}-N-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}-1,3-tiazol-5-carboxamida

Ejemplo 22**Preparación de 4-[(2-[(anilino-carbonil) amino]piridin-4-il]metil) amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida**

El compuesto del título se prepara usando el mismo método descrito para el ejemplo 1, pero comenzando con 4-amino-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida en vez de con 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio B) y cantidades proporcionadas de intermedio M en vez de intermedio D, así como cantidades proporcionales de los otros compuestos de la reacción. La mezcla reactiva se calentó a 60 °C en un frasco envuelto en papel de aluminio entre 2 y 24 horas hasta que el análisis por LCMS de dicha mezcla mostró una conversión sustancial de los productos. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo 3 veces con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó por HPLC C18 preparatoria usando agua para un gradiente de acetonitrilo (normalmente del 10 al 50 %) con adición de TFA 0,05 a 0,1 %. La base libre se prepara a partir de sal de TFA por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a las fracciones que contienen el producto, extrayéndolas con diclorometano seguidas del secado del extracto (Na₂SO₄) y de la concentración al vacío para obtener el compuesto puro del título.

Ejemplo 23**Preparación de N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-[(3-metoxifenil) amino]carbonil) amino]piridin-4-il]metil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida**

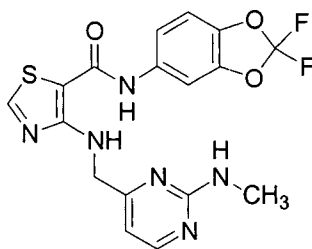


Se agitó una mezcla de 4-[[[(2-aminopiridin-4-il)metil]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 15, 0,18 mmol), 1-isocianato-3-metoxibenzeno (0,18 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropano-2-amina (2 gotas) en diclorometano (1,5 ml) durante 16 h en presencia de nitrógeno. El producto puede cristalizar a partir de la solución, en cuyo caso se recoge por filtración, se lava con diclorometano, metanol y dietil éster y se seca al vacío para obtener el compuesto puro del título.

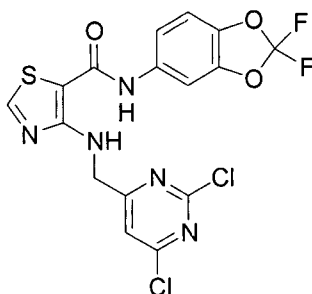
Como procedimiento general para la reacción de 4-[[[(2-aminopiridin-4-il)metil]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 15) con otros isocianatos, si el producto no cristaliza como el material puro, se evapora y, o bien se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 100 % de etil acetato en hexano, o se obtiene por HPLC C18 preparatoria usando un gradiente de agua a acetonitrilo (normalmente del 10 al 50 %) con adición de TFA 0,05 a 0,1 %. La base libre se prepara a partir de sal de TFA por adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a las fracciones que contienen el producto, extrayéndolas con diclorometano seguidas del secado del extracto (Na₂SO₄) y de evaporación al vacío para obtener el compuesto puro del título.

Ejemplos 24

Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-([2-(metilamino)pirimidin-4-il]metil}amino)-1,3-tiazol-5-carboxamida



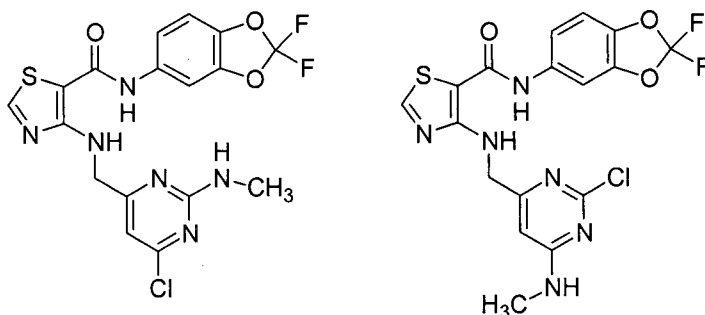
Paso 1. Preparación de 4-([2-6(dicloropirimidin-4-il)metil]amino)-*N*-(2,2-difluoro-1,3-

benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

Se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-6-(clorometil)pirimidina (Intermedio O, 99 mg, 0,5 mmol) y yoduro de sodio (75 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) en presencia de nitrógeno hasta formar una solución y, a continuación, se añadió 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A, 100 mg, 0,33 mmol). La mezcla resultante se calentó y agitó en presencia de nitrógeno a 40° C durante 4 h y, posteriormente, a ° C durante la noche. Después de que el análisis por TLC mostrara la presencia de algo de tiazol del material inicial, se añadió 2,4-dicloro-6-(clorometil)pirimidina (30 mg) y de nuevo se calentó la mezcla reactiva a 59° C durante otras 2 h. La mezcla final en crudo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo 3 veces con etil acetato. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado por comatografía en gel de sílice usando un gradiente del 10 al 100 % de etil acetato en hexano. La cantidad obtenida de material puro fue de 15 mg (10 %).

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,60 (s, 1H), 7,97 (bt, 1H), 7,67 (d, 1H, meta-acoplamiento), 7,35 (s, 1H), 7,18 (bs, 1H), 7,07 (s, 2H) y 4,84 ppm (d, 2H); ES-MS *m/z* 459,9 [M+H]⁺, HPLC TR (min) 3,78.

Paso 2. Preparación de 4-({[6-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il]metil}amino)-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 4-({[2-cloro-6-(metilamino)pirimidin-4-il]metil}amino)-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



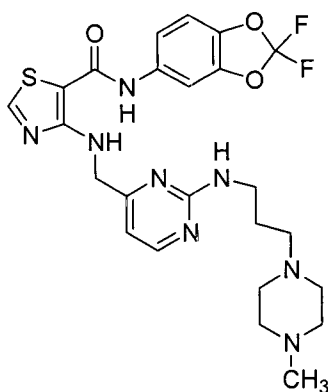
Una solución de 4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)metil)amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (el producto del paso 1, 0,2 mmol) y metilamina (0,4 mmol) en metanol (1,2 ml) se agita en un tubo sellado hasta que la HPLC indica una conversión sustancial de los productos. Los productos se purifican por inyección directa en una HPLC preparatoria para obtener los isómeros purificados en donde el isómero 2-(metilamino)pirimidin-4-il se espera que sea el producto principal.

Paso 3. Preparación del compuesto del título

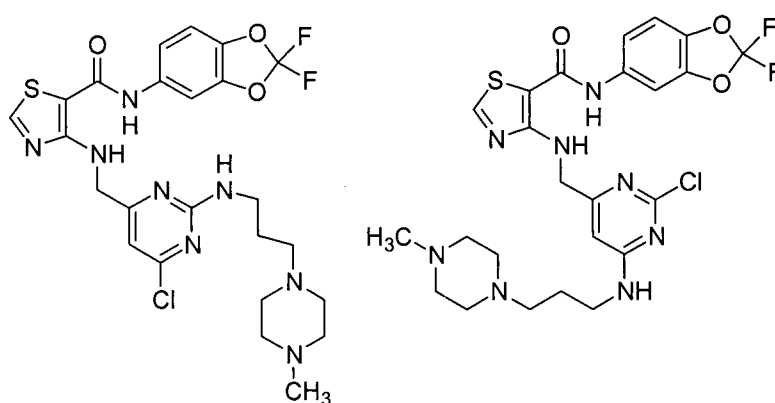
Se agita una mezcla de 4-((6-cloro-2-(metilamino)pirimidin-4-il)metil)amino)-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (el producto menor del paso 2, 0,18 mmol) más hidróxido de paladio (II) (0,36 mmol) y formiato de amonio (1,76 mmol) en etil acetato (15 ml) y metanol (15 ml) con calentamiento y reflujo durante 16 h. La solución del producto se filtra mediante un filtro Celite® y se evapora al vacío, y el residuo se purifica mediante HPLC C18 preparatoria usando un gradiente del 5 al 45 % de acetonitrilo en agua más TFA 0,1%. La evaporación de las fracciones que contienen el producto produce los compuestos puros como sales de TFA. De forma alternativa, las fracciones que contienen el producto se diluyen con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extraen con diclorometano. Los extractos se secan (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto puro del título.

Ejemplos 25

Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-((2-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)pirimidin-4-il)metil)amino)-1,3-tiazol-5-carboxamida



Paso 1. Preparación de 4-[[[(6-cloro-2-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}pirimidin-4-il)metil]amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 4-[[[(2-cloro-6-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}pirimidin-4-il)metil]amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



Se agita una solución de 4-[[[(2,6-dicloropirimidin-4-il)metil]amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (el producto del paso 1, Ejemplo 24, 0,09 mmol), 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina (0,26 mmol) y 2 gotas de solución acuosa de HCl (1 N) en isopropanol (3 ml) en un tubo sellado durante 16 h o hasta que la LCMS indique una conversión sustancial de los productos. La mezcla de productos se filtra, se evapora y se purifica mediante HPLAC C18 preparatoria para obtener los isómeros puros por separado en los que el primer componente antes citado se espera que sea el producto menor.

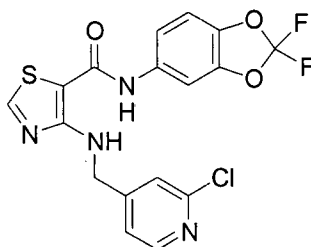
Paso 2. Preparación del compuesto del título

Se hace reaccionar una mezcla de 4-[[[(6-cloro-2-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}pirimidin-4-il)metil]amino]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,1 mmol) más hidróxido de paladio (II) (0,01 mmol) y formiato de amonio (0,71 mmol) en etanol (2,5 ml) en un tubo reactor microondas sellado a 150° C

durante 0,5 h. La solución del producto se filtra mediante un filtro Celjite® y se evapora al vacío, y el residuo se purifica mediante HPLC C18 preparatoria usando un gradiente del 10 al 50 % de acetonitrilo en agua más TFA 0,1 %. La evaporación de las fracciones que contienen el producto produce los compuestos puros como sales de TFA. De forma alternativa, las fracciones que contienen el producto se mezclan con una solución acuosa saturada de NaHCO₄ y se extraen con diclorometano. Los extractos se secan (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto puro del título.

Ejemplo 26

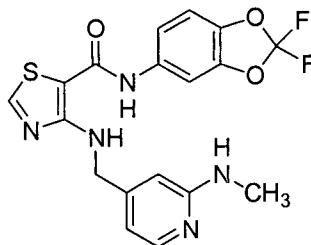
Preparación de 4-{{(2-(cloropiridin-4-il)metil)amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se prepara usando el mismo método descrito para el ejemplo 1, pero comenzando con 4-amino-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y cantidades proporcionales del intermedio P en lugar de el intermedio D.

Ejemplo 27

Preparación de N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-({[2-[(metilamino)piridin-4-il]metil]amino)-1,3-tiazol-5-carboxamida

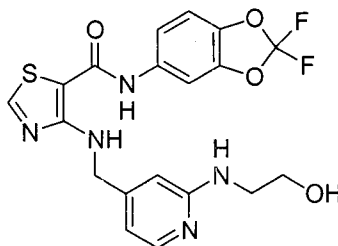


Se calienta una solución de 4-{{(2-(cloropiridin-4-il)metil)amino}-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (ejemplo 26, 0,48 mmol) e hidrocloreuro de metilamina (4,79 mmol) en piridina (3 ml) a 200 °C en un tubo sellado durante 16 h. La solución resultante se diluye en agua y se extrae con etil acetato. Los extractos

combinados se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 y, a continuación, con salmuera. Los extractos se secan (Na_2SO_4) y evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó por HPLC C18 preparatoria usando un gradiente de agua a acetonitrilo más TFA 0,1 % para obtener el compuesto puro del título tras la conversión a base libre según se describe en la preparación del ejemplo 25.

Ejemplo 28

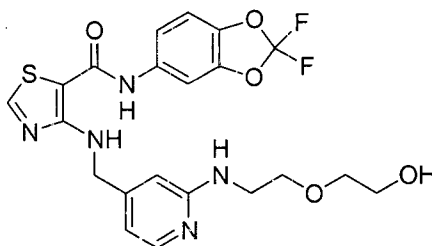
Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-[(2-hidroxietil)amino]piridin-4-il)metil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida



Se calienta una solución de 4-[(2-cloropiridin-4-il)metil]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (ejemplo 26, 0,48 mmol) y 2-aminoetanol (4,79 mmol) en piridina (3 ml) a 200 °C en un tubo sellado durante 16 h. La solución resultante se diluye en agua y se extrae con etil acetato. Los extractos combinados se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 y, a continuación, con salmuera. Los extractos se secan (Na_2SO_4) y evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó por HPLC C18 preparatoria usando un gradiente de agua a acetonitrilo más TFA 0,1 % para obtener el compuesto puro del título tras la conversión a base libre según se describe en la preparación del ejemplo 25.

Ejemplo 29

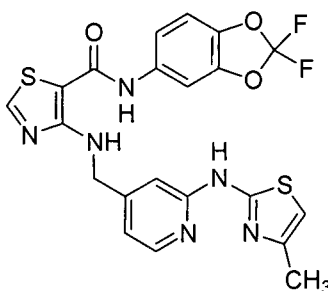
Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-{[2-(2-hidroxietoxi)etil]amino}piridin-4-il)metil]amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida



Se calienta una solución de 4-[[{(2-cloropiridin-4-il)metil]amino}-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (ejemplo 26, 0,48 mmol) y 2-(2-aminoetoxi)etanol (4,79 mmol) en piridina (3 ml) a 200 °C en un tubo sellado durante 16 h. La solución resultante se diluye en agua y se extrae con etil acetato. Los extractos combinados se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y, a continuación, con salmuera. Los extractos se secan (Na₂SO₄) y evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó por HPLC C18 preparatoria usando un gradiente de agua a acetonitrilo más TFA 0,1 % para obtener el compuesto puro del título tras la conversión a base libre según se describe en la preparación del ejemplo 25.

Ejemplo 30

Preparación de *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[(2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}metil) amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se prepara usando el mismo método descrito para el ejemplo 1, pero comenzando con 4-amino-*N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio A) y cantidades proporcionales de 4-(clorometil)-*N*-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-amina (Intermedio Q) en lugar del Intermedio D.

B. Evaluación de la actividad fisiológica

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad en el ensayo P-AKT/PKB Cytoblot que se describe a continuación.

La intervención de la ruta P-AKT/PKB[PI3K/Akt] como diana para la quimioterapia anticancerosa ha quedado reconocida en esta especialidad. Por ejemplo, véase F. Chang y cols., *Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy*, Leukemia, 2003, **17**: p. 590-603; K. A. West y cols., *Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance*, Drug Resistance Updates, 2002, **5**: p. 234-248; y P. Sen y cols., *Involvement of the Akt/PKB signaling pathway with disease processes*, Molecular and Cellular Biochemistry, 2003, **253**: p. 241-246.

Protocolo del ensayo P-AKT/PKB Cytoblot con células H209

Se sembraron células H209 de cáncino de pulmón de células pequeñas en la fase logarítmica a 50.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos con revestimiento de polilisina, de fondo transparente/de bordes opacos (Becton-Dickinson, N° de cat. EE.UU. 354640) en 100 ml de medio RPMI con 100 µl (p/v) de BSA, y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora con 5 % de CO₂. Al día siguiente, se añadieron los compuestos (soluciones previamente preparadas a 10 mM en DMSO) a las placas para obtener concentraciones finales de 0,0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 y 10 µM para las determinaciones del IC₅₀, y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. A continuación se dejaron las células sin tratar o estimuladas con factor de crecimiento de las células madre (SCF: N° de catálogo Biosource PHC2116) a una concentración final de 25 ng/ml durante 5 minutos a 37° C en una incubadora con 5 % de CO₂. A continuación se eliminaron los medios usando un multiaspirador de vacío lavándose las células una vez con suero salino tri-tampónado (TBS). Acto seguido se fijaron las células por adición a cada pocillo de 200 µl de formaldehído en frío con TBS al 3,7% (v/v) durante 15 minutos a 4° C. Tras eliminar el formaldehído, se trataron las células por adición de 50 µl de metanol (a -20° C) a cada pocillo durante 5 minutos. Tras eliminar el metanol, se añadieron 200 µl de BSA al 1 % (p/v) en TBS a cada pocillo para bloquear los sitios de unión de los anticuerpos no específicos y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Tras eliminar el tampón de bloqueo, se añadieron 50 µl ml de anticuerpo policlonal de conejo p-(S473) AKT (Cell Signaling, N° cat. EE.UU. 9277S) a una dilución de 1:250 en 0,1% (p/v) de BSA en TBS, incubándose la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se lavan las placas 3 veces con TBS en frío con Tween 20 al 0,05 % (v/v) (TBS-T) y se añadieron 100 µl de conjugado de anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con la peroxidasa del rábano picante (HRP) (Amersham, N° de cat. EE.UU. NA934V) a una dilución de 1:250 en TBS-T, incubándose la placa a temperatura ambiente durante 1 h. Tras lavar cuatro veces con TBS-T enfriado con hielo, se añadieron 100 µl de reactivo para quimioluminiscencia reforzada (ECL) (Amersham, N° de cat. EE.UU. RPN2209) a cada pocillo y se mezclaron en un agitador miniorbital durante 1 m. A continuación se leyó la placa en un contador multietiquetas Perkin Elmer Victor 5 (#1420-0421).

Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 y 21 fueron estudiados mediante el test Cytoblot P-AKT/PKB, indicando los resultados de dichas lecturas que estos ejemplos mostraron valores de IC₅₀ inferiores a 500 nM. En otra modalidad, la presente invención se relaciona con un compuesto que exhibe un valor del IC₅₀ inferior a 500 nM en este ensayo.

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse también, por ejemplo, por su actividad en el ensayo fosfo-ERK que se describe a continuación.

La inducción del factor de crecimiento de la tuta de señalización RAS/MEK/ERK conduce a la inducción de la fosforilación de una serie de proteínas incluida la fosfo-ERK (véase C. J. Marshall, *MAP kinase kinase kinase, MAP kinase kinase and MAP kinase*, Current Opinions in Genetic Development, 1994, 4: p. 82-89). La importancia de esta ruta en la biología del cancer ha sido ampliamente reconocida en este campo. La activación de la ruta de señalización de RAS es un mecanismo importante por el que se desarrolla el cáncer (R. Herrera, y cols., *Unraveling the complexities of the Raf/MAP kinase pathway for pharmacological intervention*, Trends Mol. Med., 2002, 8: p. S27-31). La activación del RAS por mutación o los efectores positivos, así como la inducción del factor de crecimiento de esta vía lleva a un aumento de la proliferación de las células tumorales y de la supervivencia (A. A. Adjei, *Blocking oncogenic RAS signaling for cancer therapy*, J.

Natl. Cancer Inst., 2001, **93**(14): p. 1062-1074; J Schlessinger, Cell signaling by receptor tyrosine kinases, Cell, 2000, **103**: p. 211-225).

Protocolo del ensayo Phospho-ERK Cyto blot con células MDA-MB 231

Se sembraron células MDA-MB en fase logarítmica a 25.000 células/pocillo en placas opacas de 96 pocillos (Falcon, N° cat. EE.UU. 353296) en 100 µl de medio RPMI con FBS al 10 % (p/v), y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora con 5 % de CO₂. Al día siguiente, el medio de crecimiento fue eliminado de la placa por aspiración, sustituyéndolo por medio RPMI con BSA 0,1% y los compuestos ejemplo diluidos para generar unas concentraciones finales de 0,0, 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 µM. Las células fueron incubadas con el compuesto durante 1 hora a 37°C en una incubadora con 5 % de CO₂. A continuación se eliminaron los medios por aspiración lavándose las células una vez con 180 µl/pocillo de suero salino tri-tampónado (TBS) en frío. Tras eliminar el tampón de lavado, se fijaron las células por adición a cada pocillo de 180 µl de formaldehído en frío con TBS al 3,7% (v/v) durante 1 hora a 4°C. Tras eliminar el formaldehído, las células fueron tratadas mediante adición de 60µl de metanol a -20° C a cada pocillo durante 5 minutos a 4 ° C. Se eliminó el metanol y se lavaron las células con 180 µl/pocillo de BSA en TBS al 5 % (p/v). Para bloquear los sitios de unión del anticuerpo no específico, se trató cada pocillo con 180 µl/pocillo de BSA en TBS al 5 % (p/v) durante treinta minutos a temperatura ambiente. Tras eliminar el tampón de bloqueo, 50 µl de anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-quinasa p44/42 MAP (Thr202/Tyr204) (Cell Signaling, N° cat. EE.UU. 9101) a una dilución de 1:1000 en 5 % (p/v) de BSA en TBS, incubándose la placa a 4° C durante la noche. A continuación se lavaron las placas tres veces con 300 µl/pocillo de TBS a temperatura ambiente. Se incubaron las placas con 50 µl de conjugado de anticuerpo de cabra anti-conejo con la peroxidasa del rábano picante (Amersham, N° Cat. EE.UU. NA934V) a una dilución de 1:1000 en BSA-TBS al 5 % a temperatura ambiente durante 1 h. Después de lavar las placas tres veces con 300 µl/pocillo de TBS, se añadieron 60 µl de reactivo para quimioluminiscencia reforzada (ECL) (Amersham, N° de cat. EE.UU. RPN2209) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante cinco minutos. A continuación se leyó la placa en un contador multietiquetas Perkin Elmer Victor 5 (#1420-0421).

Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 20 and 21 se analizaron, presentando un valor de IC₅₀ inferior a 2 µM en este ensayo. En otra modalidad, la presente invención se relaciona con un compuesto que exhibe un valor del IC₅₀ inferior a 3 µM.

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse también, por ejemplo, por su actividad en el ensayo flk-1(VEGFR2 murino) que se describe a continuación.

La vía de señalización del VEGF-VEGFR2 ha sido caracterizada exhaustivamente como un regulador importante de la angiogénesis y de la angiogénesis tumoral (véase G. Yancopoulos y cols, *Vascular-specific growth factors and blood vessel formation*, Nature, 2000, **407**: p.. 242-248; D. Shweiki y cols., *Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: Implications for tumor angiogenesis*, Proc. Natl. Acad. Sci, 1995, **92**: p. 768-772). La inhibición del crecimiento de las células tumorales por el bloqueo de esta vía ha sido ampliamente documentada en este campo. La administración de receptores VEGFR2 solubles inhibe el crecimiento de un gran número de tumores (véase C. Bruns y cols, *Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal liver metastases*, Cancer, 2000, **89**: p. 495-499; B. Millauer y cols, *Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative FLK-1 mutant*, Nature, 1994, **367**: p. 576-579). Los anticuerpos que neutralizan el VEGF o el VEGFR2 y el VEGF antisentido suprimen el crecimiento tumoral *in vivo* (véase K. Kim y cols., *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo*, Nature, 1993, **362**: p. 841-844; M. Prewett y cols., *Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors*, Cancer Research, 1999, **59**: p. 5209-5218; M. Saleh y cols., *Inhibition of growth of C6 glioma cells in vivo by expression of antisense vascular endothelial growth factor sequence*, Cancer Research, 1996, **56**: p. 393-401).

Ensayo bioquímico Flk-1 (VEGFR-2 murino)

Este ensayo se llevó a cabo en placas opacas de 96 pocillos (Costar, N° cat. EE.UU. 3915) en el formato TR-FRET. Las condiciones de la reacción fueron las siguientes: 10 µM

ATP, 25 nM poli (Glu,Tyr)-biotina (CIS BIO International, N° cat EE.UU. 61GT0BLD), 2 nM Ac fosfo-Tyr marcado con Eu (Perkin Elmer, N° cat EE.UU. AD0067), 10 nM Streptavidin-APC (Perkin Elmer, N° cat EE.UU. CR130-100), 7 nM Flk-1 (dominio de la quinasa), 1 % DMSO, 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM EDTA, 0,015 % BRIJ, 0,1 mg/ml BSA, 0,1 % mercapto-etanol. Antes de añadir la enzima, se fueron añadiendo los compuestos hasta concentraciones finales que oscilaron entre 10 µM y 4,56 nM en DMSO al 1 %. La reacción se inició tras la adición de la enzima. El volumen final de la reacción en cada pocillo fue de 100µL. La fluorescencia en tiempo resuelto se leyó tras excitación a 340 nM. Las lecturas de las emisiones se tomaron tanto a 665 y 615 nM en un contador multietiqueta Perkin Elmer Victor V de 1,5 a 2,0 horas tras el comienzo de la reacción. La señal se calculó como sigue: Emisión a 665 nm/ Emisión a 615 nM x 10000 para cada pocillo.

Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 21 se analizaron, presentando un valor de IC₅₀ inferior a 500 nM en este ensayo. En otra modalidad, la presente invención se relaciona con un compuesto que exhibe un valor del IC₅₀ inferior a 500 µM.

Método de tratamiento

Otra modalidad de la presente invención se relaciona así pues con un método que usa los compuestos antes descritos, incluídas las sales ya citadas y las correspondientes composiciones, como agentes para quimioterapia anticancerosa. Este método comprende la administración a un paciente de una determinada cantidad de un compuesto de esta invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable, que sea eficaz para tratar el cáncer que padece el paciente. Un paciente, a efectos de esta invención, es un mamífero, incluido el hombre, que necesita ser tratado por un determinado cáncer. Los distintos tipos de cáncer incluyen, entre otros, tumores sólidos, como el cáncer de mama, de las vías respiratorias, cerebro, órganos reproductivos, tubo digestivo, vías urinarias, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis a distancia. Estas afecciones también incluyen los linfomas, sarcomas y leucemias.

Entre los ejemplos de cáncer de mama se incluyen, entre otros, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular infiltrante, carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ.

Entre los ejemplos de cáncer de las vías respiratorias se incluyen, entre otros, carcinoma pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, así como el adenoma bronquial y el blastoma pleuropulmonar.

Como ejemplos de cancer cerebral se incluyen, entre otros, gliomas del bulbo raquídeo e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como los tumores neuroectodérmicos y de la glándula pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, entre otros al cáncer testicular y de próstata. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, entre otros, cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal, y vulvar, así como el sarcoma uterino.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, entre otros, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesicular biliar, de estómago, páncreas, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.

Los tumores de las vías urinarias incluyen, entre otros, cáncer vesical, de pene, renal, de la pelvis renal, ureteral, y uretral.

Los cánceres del ojo incluyen, entre otros, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Como ejemplos de cancer hepático se incluyen, entre otros, carcinoma hepatocelular (carcinomas de las células hepáticas con o sin variante fibrolamelar),

colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de la piel incluyen, entre otros, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de las células de Merkel, y carcinoma cutáneo no melanocítico.

Como ejemplos de cancer de cabeza y cuello se incluyen, entre otros, carcinoma laríngeo / hipofaríngeo / nasofaríngeo / orofaríngeo, y cancer de labios y de la cavidad oral.

Los linfomas incluyen, entre otros, cáncer linfoma asociado al SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, entre otros, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, entre otras, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, y tricoleucemia.

Estas enfermedades han sido bien caracterizadas en el hombre, pero también existen con etiologías similares en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como agente farmacéutico aislado o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos cuya combinación no produzca efectos adversos no aceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes conocidos por su efecto anti-hiper-proliferativo, quimioterápico, o con otras indicaciones, y similares, así como con otras mezclas y combinaciones de los mismos.

Otros agentes anti-hiper-proliferativos que pueden añadirse a la composición incluyen, entre otros, compuestos que figuran en los regímenes farmacológicos para quimioterapia anticancerosa de la 11ª edición del Índice *Merck*, (1996), tales como el cisplatino.

Otros agentes anti-hiper-proliferativos adecuados para usar con esta invención incluyen, entre otros, aquellos compuestos que tienen reconocimiento suficiente para ser usados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en las *Bases farmacológicas de*

la terapéutica de Goodman y Gilman (Novena edición), editor Molinoff y cols., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996) tales como la idarrubicina.

C. Ejemplos representativos relacionados con las composiciones farmacéuticas

El compuesto activo puede actuar de forma sistémica, local o de ambas. Para tal fin podrá administrarse de la forma más conveniente, como por ejemplo en administración oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica, o en forma de implante o endoprótesis. El compuesto activo puede administrarse en las formas más convenientes para estas formas de administración.

Las formas adecuadas de administración oral son aquellas conformes con la especialidad que actúan liberando el compuesto activo de forma rápida o de forma modificada o controlada, y que contiene el compuesto activo en forma cristalina, amorfa o disuelta, por ejemplo comprimidos (que pueden ser recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que pueden disolverse transcurrido un determinado intervalo de tiempo, o recubrimientos insolubles que controlan la liberación del compuesto activo), comprimidos o películas (oblas), que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras o blandas de gelatina), grageas, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones y soluciones. En Remington's Pharmaceutical Science se expone una descripción general de las formas de aplicación, 18^a ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

La administración parenteral puede efectuarse evitando un paso en la absorción (por ejemplo, por administración intravenosa, intraarterial, intracardial, intramedular, o intralumbar) o incluyendo absorción (por ejemplo, por administración intramuscular, subcutánea, intracutánea, o intraperitoneal). Son formas de administración parenteral adecuadas, por ejemplo, las formulaciones para inyección o infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles. Tales composiciones farmacéuticas parenterales se describen en la sección 8 del capítulo 84 de Remington's Pharmaceutical Science, 18^a ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

Son formas de administración adecuadas para las otras formas de administración, por ejemplo, los dispositivos para inhalación (como por ejemplo inhaladores de polvo, nebulizadores) gotas nasales, soluciones y aerosoles; comprimidos o películas/oblas para administración lingual, sublingual o bucal, o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas y

oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones o mezclas para agitar), suspensiones liofilicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, lociones lechosas, pastas, espumas, polvos para uso externo, implantes o endoprótesis.

Los compuestos activos pueden convertirse en las formas de administración antes mencionadas de una forma conocida para el especialista en la materia y conforme a los conocimientos previos usando accesorios inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados. Estos últimos incluyen por ejemplo los excipientes (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, etc.), disolventes (por ejemplo, polietilenglicol líquido), emulsificantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, sodium dodecil sulfato, oleato de polioxisorbitán, etc.), aglutinantes (por ejemplo, polivinil pirrolidona), polímeros sintéticos o naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, como por ejemplo, el ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como los óxidos de hierro) o agentes correctores del sabor o del olor.

La cantidad total del ingrediente activo a administrar oscilará generalmente entre 0,01 mg/kg y 200 mg/kg, y preferiblemente de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg de peso corporal al día. Una unidad posológica puede contener de 0,5 mg a 1.500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces al día. La dosis diaria para la administración por inyección, incluyendo la inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión oscilarán preferiblemente entre 0,01 y 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen posológico diario por vía oral oscilará preferiblemente entre 0,01 y 200 mg/kg del peso corporal total.

Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las cantidades antes citadas, dependiendo del peso corporal, el modo de administración, la respuesta individual del paciente al compuesto activo, el tipo de preparación y el tiempo o el intervalo de administración.

Si se usan como componentes activos, los compuestos conforme a la invención serán aislados en forma más o menos purificada, y estará más o menos libre de residuos derivados del procedimiento de síntesis. El grado de pureza puede determinarse por métodos conocidos para el químico o el farmacéutico (véase las Remington's

Pharmaceutical Science, 18^a ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo). Preferentemente, los compuestos serán de una pureza superior al 99 % (p/p), aunque podrán usarse purezas superiores al 95 %, 90 % u 85 % si fuera necesario.

Los compuestos conforme a la invención podrán convertirse en preparados farmacéuticos como sigue:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

La mezcla del componente activo, la lactosa y el almidón es un granulado con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Tras el secado, se mezclan los gránulos con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa convencional para comprimidos (formato del comprimido, ver más arriba). Habitualmente, la fuerza aplicada para el moldeo es de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1.000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1.000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Se suministra una sola dosis de 100 mg del compuesto conforme a la invención para 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

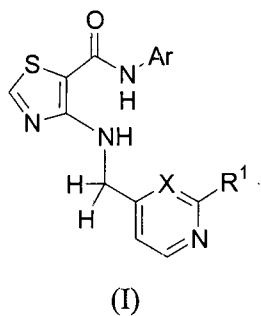
El rhodigel se resuspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade sin dejar de agitar. Se continúa agitando durante unas 6 horas hasta que el Rhodigel ha crecido por completo.

Se considera que un especialista en la material, usando la información precedente, podrá utilizar la presente invención con el máximo rendimiento. Para cualquiera familiarizado con la especialidad será evidente que es posible realizar cambios y modificaciones a esta invención sin apartarse de la intención y el ámbito de la invención como se ha establecido en este documento. Otras modalidades de la invención podrán ser evidentes para el especialista desde el punto de vista de esta especificación o de la puesta en práctica de la invención que aquí se explica. Se pretende que la especificación y los modelos aquí expuestos sea considerados exclusivamente como ejemplos, indicándose el verdadero ámbito y espíritu de la invención en las reclamaciones siguientes.

RECLAMACIONES:

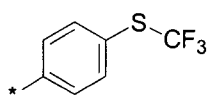
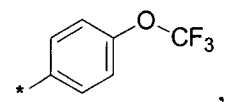
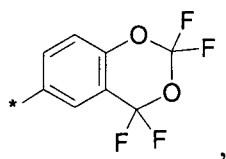
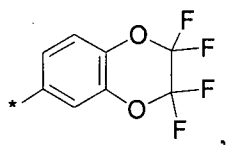
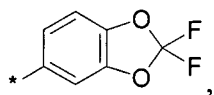
Reclamamos:

1. Un compuesto de fórmula (I)

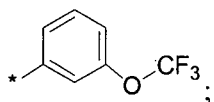


donde

Ar se selecciona del grupo formado por



y

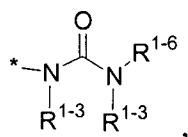
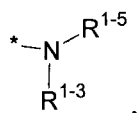
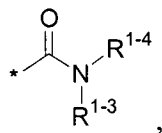
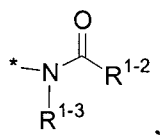


X es CH o N;

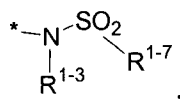
R¹ se selecciona del grupo formado por

H,

halógeno,



y



donde

 R^{1-2} se selecciona del grupo formado por

H,

(C₁-C₄) alquil,

donde el citado (C₁-C₄) alquil puede ser sustituido
por 0, 1 ó 2 dos grupos seleccionados de forma
independiente del

hidroxi,

(C₁-C₄) alquilamino,(C₁-C₄) aciloxi,(C₁-C₄) alcoxi, y

(C₂-C₄) alcoxi sustituido por 0,1 ó 2 grupos (C₁-C₄)
alcoxi,

heteroaril de 5 ó 6 unidades,

y

fenilo sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados
independientemente del grupo formado por (C₁-C₄) alquil,
halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

y

el aquí citado (C₁-C₄) alquil es independientemente y de
forma opcional sustituido por F al nivel perfluoro;

R¹⁻³ es H o (C₁-C₄) alquil;

R¹⁻⁴, R¹⁻⁵ y R¹⁻⁶ se seleccionan del grupo formado por

H,

indano-5-il,

fenilo sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados
independientemente del grupo formado por (C₁-C₄) alquil,
halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido por 0, 1 ó 2 grupos
seleccionados del grupo formado por

ciano,

halo,

nitro,

(C₁-C₄) alquil,

donde el citado (C₁-C₄) alquil es sustituido
opcionalmente con 0, 1 ó 2 grupos
seleccionados de

(C₁-C₄) alquilamino,

(C₁-C₄) aciloxi,

(C₁-C₄) alcoxi,

y

(C₂-C₄) alcoxi sustituido por hasta 0, 1 ó 2 grupos

(C₁-C₄) alcoxi ,

(C₃-C₆)cicloalquil sustituido por 0, 1 ó 2 grupos
seleccionados de (C₁-C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano, y
halo,

y

(C₁-C₆) alquil,

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido
independientemente con 0 ó 1 grupo seleccionado del grupo
formado por

NH₂,

(C₁-C₄) alcoxi,

(C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente con

0, 1, 2 ó 3 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,

y

independientemente y de forma opcional

sustituido por flúor al nivel perfluoro,

carboxil,

(C₁-C₄) alcoxycarbonil

(C₁-C₄) alquilamino,

aminocarbonil,

(C₁-C₄) alquilsulfonil,

fenilo sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente del grupo formado por (C₁-C₄)

alquil, halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido

independientemente con 0, 1 ó 2 grupos

seleccionados del grupo formado por (C₁-C₄) alquil,

(C₁-C₄) alcoxi, ciano, halo, y nitro

y

el heterociclil es sustituido independientemente con

0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados del grupo formado

por (C₁-C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano, y halo,

y

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente

con 0, 1 ó 2 grupos OH o halo,

y

el aquí citado (C₁-C₆) alquil es independientemente y de

forma opcional sustituido por F al nivel perfluoro;

y

R^{1-3} y R^{1-4} , R^{1-3} y R^{1-5} , y R^{1-3} y R^{1-6} , cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 unidades seleccionado de pirrolidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperizinil opcionalmente sustituido en el N por (C₁-C₄) alquil,

R^{1-7} se selecciona del grupo formado por
(C₁-C₄) alquil,

donde el citado (C₁-C₄) alquil es sustituido por 0, 1 ó 2

grupos seleccionados del grupo formado por

(C₁-C₄) alquilamino,

(C₁-C₄) aciloxi,

(C₁-C₄) alcoxi,

y

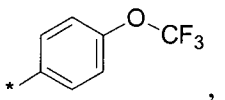
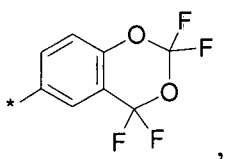
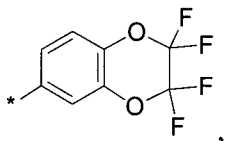
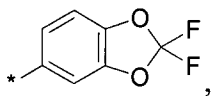
(C₂-C₄) alcoxi sustituido por 0, 1 ó 2 grupos (C₁-C₄)

alcoxi,

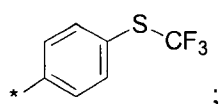
o una sal farmacéuticamente que sea aceptable.

2. El compuesto de la reclamación 1, en donde

Ar se selecciona del grupo formado por

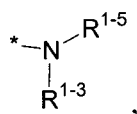


y

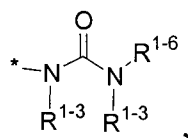


X es CH;

R¹ se selecciona del grupo formado por



y



donde

R¹⁻³ es H o (C₁-C₄) alquil,

R¹⁻⁵ y R¹⁻⁶ se seleccionan del grupo formado por

H,

indano-5-il,

fenilo sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente del grupo formado por (C₁-C₄) alquil,

halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido por 0, 1 ó 2 grupos

seleccionados del grupo formado por

ciano,

halo,

nitro,

(C₁-C₄) alquil,

donde el citado (C₁-C₄) alquil es sustituido

opcionalmente con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de

(C₁-C₄) alquilamino,

(C₁-C₄) aciloxi,

(C₁-C₄) alcoxi,

y

(C₂-C₄) alcoxi sustituido por hasta 0, 1 ó 2 grupos (C₁-C₄)

alcoxi ;

(C₃-C₆)cicloalquil sustituido por 0,1, 1 ó 2 grupos seleccionados del grupo formado por (C₁-C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano, y halo;

y

(C₁-C₆) alquil,

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido independientemente con 0 ó 1 grupo seleccionado del grupo formado por NH₂,

(C₁-C₄) alcoxi,

(C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente con

0, 1, 2 ó 3 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,

y

independientemente y de forma opcional sustituido por flúor al nivel perfluoro,

carboxil,

(C₁-C₄) alcoxicarbonil

(C₁-C₄) alquilamino,

aminocarbonil,

(C₁-C₄) alquilsulfonil,

fenilo sustituido por 0, 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente del grupo formado por (C₁-C₄)

alquil, halo, nitro, (C₁-C₄) alcoxi y ciano,

heteroaril de 5 ó 6 unidades sustituido independientemente

con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados del grupo

formado por (C₁-C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano,

halo, y nitro

y

el heterociclil es sustituido independientemente con 0, 1, 2 ó

3 grupos seleccionados del grupo formado por (C₁-

C₄) alquil, (C₁-C₄) alcoxi, ciano, y halo,

y

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente con 0, 1 ó 2 grupos OH o halo,

y

el aquí citado (C_1-C_6) alquil es independientemente y de forma opcional sustituido por F al nivel perfluoro;

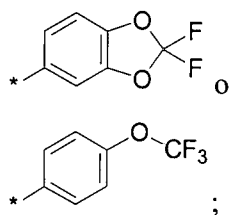
y

R^{1-3} y R^{1-5} , y R^{1-3} y R^{1-6} , cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden formar, junto con el átomo de N al que se unen, un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 unidades seleccionado de pirrolidinil, morfolinil, tiomorfolinil y piperizinil opcionalmente sustituido en el N con (C_1-C_4) alquil;

o una sal farmacéuticamente que sea aceptable.

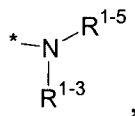
3. El compuesto de la reclamación 1, en donde

Ar es

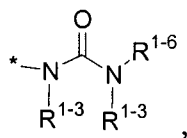


X es CH;

R^1 se selecciona de



y



donde

R^{1-3} es H,

R^{1-5} es (C_1-C_6) alquil,

donde el citado (C_1-C_6) alquil es sustituido independientemente con 0 ó 1 grupo seleccionado de

(C₁-C₄) alcoxi,

(C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente con

0,1 o 2 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,

e

independientemente y de forma opcional sustituido

por flúor al nivel perfluoro,

y

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente con 0, 1

ó 2 grupos OH o halo,

y

el aquí citado (C₁-C₆) alquil es independientemente y de forma

opcional sustituido por F al nivel perfluoro;

R¹⁻⁶ es seleccionado del grupo

H,

y

(C₁-C₆) alquil,

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido

independientemente con 0 ó 1 grupo seleccionado de

(C₁-C₄) alcoxi,

(C₂-C₄) alcoxi sustituido independientemente con

0, 1, 2 ó 3 (C₁-C₄) alcoxi y grupos OH,

y

independientemente y de forma opcional

sustituido por flúor al nivel perfluoro,

y

donde el citado (C₁-C₆) alquil es sustituido opcionalmente con 0, 1

ó 2 grupos OH o halo,

y

el aquí citado (C₁-C₆) alquil es independientemente y de forma

opcional sustituido por F al nivel perfluoro;

o una sal farmacéuticamente que sea aceptable.

4. Un compuesto de la reclamación 1 para el tratamiento o prevención de trastornos.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reclamación 1.
6. La composición farmacéutica de la reclamación 5, que comprende además al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica de la reclamación 5 para el tratamiento o prevención del cáncer.
8. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de la reclamación 6, que comprende al menos un compuesto conforme a la reclamación 1, con al menos 1 vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y que elabora a partir de la combinación resultante una forma adecuada para la citada composición farmacéutica.
9. El uso de un compuesto de la reclamación 1 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad.
10. El uso de la reclamación 9, en donde la enfermedad es el cáncer.
11. Un método de tratamiento de una enfermedad o una afección en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero que necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la reclamación 1.
12. El método de la reclamación 11, en donde la enfermedad o la afección es el cáncer.

[Las 1,3-tiazol-5-carboxamidas útiles como agentes quimioterápicos contra el cáncer]

Resumen

Esta invención está relacionada con los nuevos compuestos de la 1,3-tiazol-5-carboxamida, las composiciones farmacéuticas que contienen tales componentes, y el uso de dichos compuestos o composiciones como agentes quimioterápicos contra el cáncer.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 5217-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/006436	International filing date (day/month/year) 24/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/03/2005
Applicant BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION		

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 5 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. ☐ 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:

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

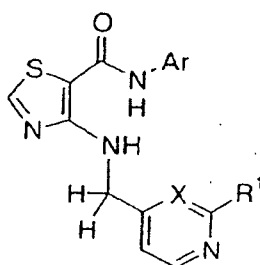
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/006436

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This invention relates to novel 1,3-thiazole-5-carboxamide compounds of formula (I)



(I)

, pharmaceutical compositions containing such compounds, and the use of those compounds or compositions as cancer chemotherapeutic agents.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/006436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/14 C07D417/12 A61K31/427 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 A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS 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 02/066470 A (AMGEN INC) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application claims 1,6,7,27,28,55,56,58,59,61,63,69 -----	1-12
Y	WO 2004/063330 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; WYNNE, GRAHAM, MICHAEL; DOYLE, KEVIN; AHMED,) 29 July 2004 (2004-07-29) cited in the application claims 1,5,10-21; examples 6,11 -----	1-12
P,Y	WO 2006/002383 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION; BRENNAN, CATHERINE; DIXON, JULIE, A) 5 January 2006 (2006-01-05) claims 1,10,11 -----	1-12



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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2006

Date of mailing of the international search report

02/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorsttotVoorst,M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/006436

243

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11, 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11 and 12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

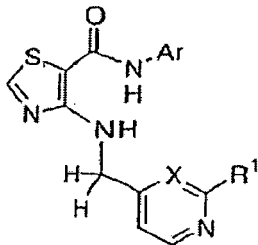
Information on patent family members

International application No

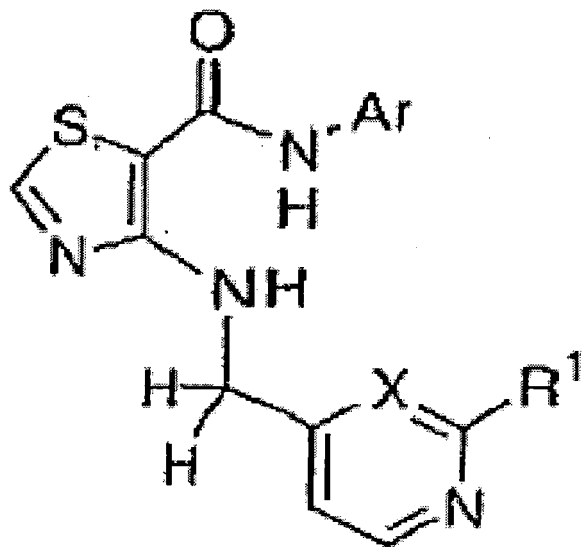
PCT/US2006/006436

244

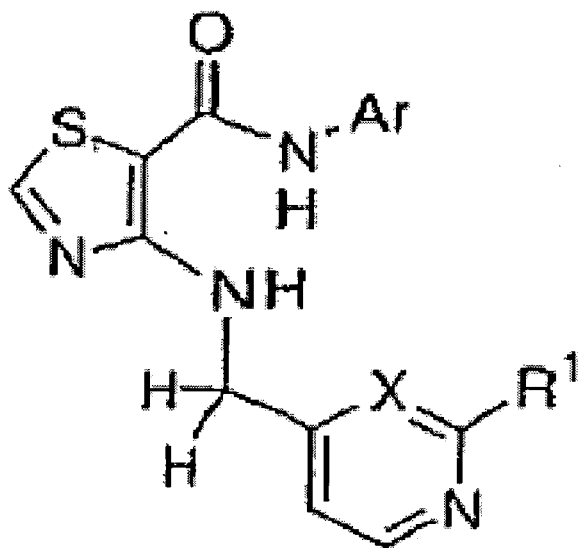
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02066470	A	29-08-2002	BG 108012 A	30-11-2004
			BR 0206435 A	23-09-2003
			CA 2434277 A1	29-08-2002
			CN 1671700 A	21-09-2005
			CZ 20031863 A3	14-07-2004
			EE 200300324 A	15-12-2003
			EP 1358184 A1	05-11-2003
			HU 0302598 A2	28-11-2003
			JP 2004531484 T	14-10-2004
			MX PA03006179 A	11-12-2003
			NO 20033181 A	11-09-2003
			NZ 526868 A	29-04-2005
			SK 8582003 A3	03-08-2004
			US 2003125339 A1	03-07-2003
			US 2003225106 A1	04-12-2003
			US 2006040956 A1	23-02-2006
WO 2004063330	A	29-07-2004	AU 2004204135 A1	29-07-2004
			BR 0406646 A	06-12-2005
			CA 2512608 A1	29-07-2004
			EP 1590328 A2	02-11-2005
			MX PA05007296 A	30-09-2005
WO 2006002383	A	05-01-2006	DE 102004039876 A1	26-01-2006



(I)



(I)



(I)

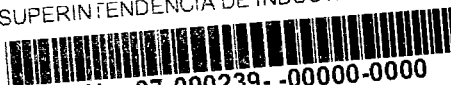
297

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 67,423
FECHA : AGOSTO 22 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-090239- -00000-0000

Fecha: 2007-09-03 16:31:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 247

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769918	22/08/2007	35,155,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14125-841-016-8



No. 07-090239- -00000-0000

Fecha: 2007-09-03 16:31:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 247

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

Indicación de que se solicita la concesión de 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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

Indicación de que se solicita el registro de 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 []

◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado



◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud



Representación gráfica del esquema trazado



◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas



COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha SEPT. 3/07.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia