



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

09-83389

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "PROCESO PARA LA SINTESIS  
DE COMPUESTOS DE Z-AMINOTIAZOL  
COMO INHIBIDORES DE QUINASA"

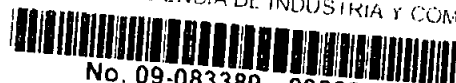
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE AB SCIENCE

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO  
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 11 DE AGOSTO / 2009



No. 09-083389- -00000-0000

Fecha 2009-08-11 11:53:40 Dep. 2020 NULCREACION  
Tra. 11 PATENTACION Eje 378 FASL NACIONAL  
Act 411 PRESENTACION Folios 44

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

**SOLICITANTE** (71) Nombre y Dirección: **AB SCIENCE**  
**3 avenue George V,**  
**75008 Paris, Francia**  
Lugar de Constitución: **Paris, Francia**

**REPRESENTANTE** Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**  
**O APODERADO** Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506**  
(74) Teléfono: **3132408 Fax: 3131647**

**IDENTIFICACIÓN**  
**C.C. 17192.062**  
**T.P. 50.007 CSJ**

**INVENTOR(ES)** (72) Nombre y Dirección: **1- Alain MOUSSY**  
**22bis pasagge Dauphine,**  
**F-75006 Paris, Francia**  
**2- Phillippe REGINAULT**  
**13, rue de Provence,**  
**F-21121 Fontaine-les-Dijon, Francia**  
**3- François BELLAMY**  
**22, rue Basse Cedex 11,**  
**F-21910 Saulon Larue, Francia**  
**4- Anne LERMET**  
**71, rue Francis de Pressensé,**  
**F-69100 Villeurbanne, Francia**

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2008/051704** Fecha **13 DE FEBRERO DE 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2008/098949** Fecha **21 DE AGOSTO DE 2008**

**TITULO (54) "PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE 2-AMINOTIAZOL**  
**COMO INHIBIDORES DE QUINASA"**

Clasificación Internacional (51)

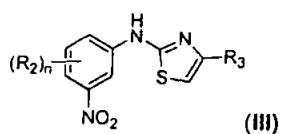
**C07D 417/04**

| Prioridad                                 | (33) País de origen              | (32) Fecha                   | (31) Número de solicitud |
|-------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO | <b>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</b> | <b>13 DE FEBRERO DE 2007</b> | <b>60/889,587</b>        |

Comprobante de pago No. **09-58,491** Fecha: **6 DE AGOSTO DE 2009**  
**09-58,494** **6 DE AGOSTO DE 2009**

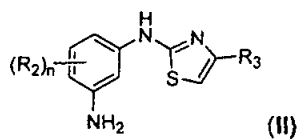
Bap

donde Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo opcionalmente sustituido, y R2, R3 y n son como se describieron anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (III):



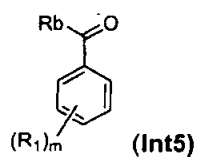
donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

b) la reducción del grupo nitro de dicho compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (II):



donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

c) el acoplamiento en un solvente aprótico de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula Int5



donde Rb es un grupo hidroxilo, alcoxi o halógeno, y R1 y m son como se describieron anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I).

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN  
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION  
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:  
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **AB SCIENCE**  
(30) PRIORIDAD: **ESTADOUNIDENSE**  
(31) No. DE SOLICITUD: **60/889,587** (72) INVENTORES: **Alain MOUSSY  
Phillippe REGINAULT  
François BELLAMY  
Anne LERMET**  
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **13 DE FEBRERO DE 2007**  
(33) PAÍS: **Estados Unidos** (74) APODERADO: **HUMBERTO RUBIO CAMCHO de América**

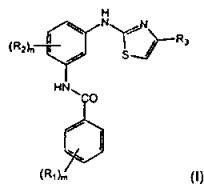
Solicitud Internacional No. **PCT/EP2008/051704** Fecha **13 DE FEBRERO DE 2008**  
Publicación Internacional No. **WO 2008/098949** Fecha **21 DE AGOSTO DE 2008**

**FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:**

**(54) TITULO: "PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE 2-AMINOTIAZOL COMO INHIBIDORES DE QUINASA"**

**RESUMEN:**

Un proceso para elaborar un compuesto de fórmula I:



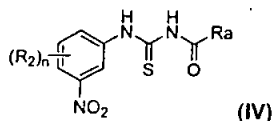
o una sal o un solvato de éste, donde

R1 y R2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, ciano, dialquilamino y un grupo solubilizante, m es 0-5 y n es 0-4, R3 es uno de los siguientes:

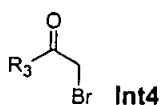
- (i) un grupo arilo tal como fenilo o una variante sustituida de éste, que tiene cualquier combinación, en cualquier posición anular, de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;
- (ii) un grupo heteroarilo tal como un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;
- (iii) un grupo heterocíclico aromático anular de cinco miembros tal como, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, un grupo alquilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

que comprende los pasos que consisten en:

- a) la ciclación a temperatura ambiente de un compuesto de fórmula (IV):



con un intermediario Int4 de formula:



continua....

## ANEXOS

- X** Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
  - Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones.
  - 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
- X** Copia de la publicación PCT
- X** Copia informe búsqueda internacional.
  - Copia de Opinión escrita
- X** Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
  - Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye modificaciones)
  - Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
  - Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo PCT en Fase Nacional.
  - De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- Arte final 12 x 12
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

---

(11) Figura característica:

---

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de  
La Judicatura

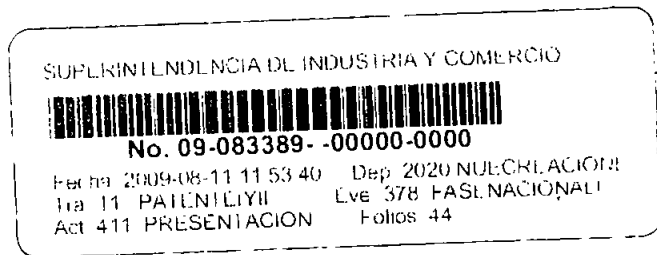
CCoa:

**PARA USO EXCLUSIVO DE  
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 58,491  
HA : AGOSTO 6 DE 2009



**\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\***

| OSITANTE          | TIPO PAGO        | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|-------------------|------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| BERTO RUBIO & CIA | ABOGCONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 104937475 | 06/08/2009 | 1,686,000.00 |

**\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\***

| I. RENTISTICO             | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 540,000.00  |

: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

PONSABLE : \_\_\_\_\_

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**PARA USO EXCLUSIVO DE  
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 58,494  
HA : AGOSTO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-083389-00000-0000

Fecha 2009-08-11 11:53:40 Dep. 2020 NUECLACION  
Tra 11 PATENTILYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios 44

**\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\***

| USITANTE                  | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 104937475 | 06/08/2009 | 1,686,000.00 |

**\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\***

| II. RENTISTICO             | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------|
| 11 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 275,000.00     |
|                            | TOTAL :                               | \$ 275,000.00  |

I: DOSCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

TIPO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2008/098949 A2

(51) International Patent Classification:  
C07D 417/04 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/EP2008/051704

(22) International Filing Date:  
13 February 2008 (13.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/889,587 13 February 2007 (13.02.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AB SCI-  
ENCE [FR/FR]; 3, avenue George V, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MOUSSY, Alain  
[FR/FR]; 22bis passage Dauphine, F-75006 Paris (FR).  
REGINAULT, Philippe [FR/FR]; 13, rue de Provence,  
F-21121 Fontaine-les-Dijon (FR). BELLAMY, François  
[FR/FR]; 22, rue Basse Cedex 11, F-21910 Saulon La rue  
(FR). LERMET, Anne [FR/FR]; 71, rue Francis de  
Pressensé, F-69100 Villeurbanne (FR).

(74) Agent: WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE  
FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN,  
TETAZ-CABINET REGIMBEAU; 20, rue de Chazelles,  
F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW.

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

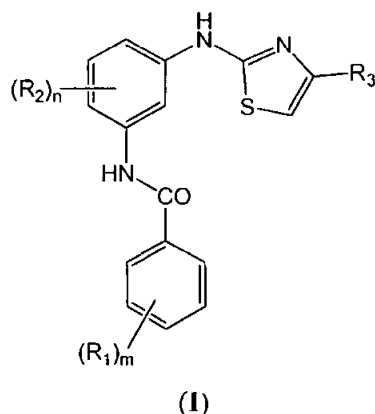
Declarations under Rule 4.17:

- 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:

- without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

(54) Title: PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 2-AMINOTHIAZOLE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to an industrial process of  
preparing pharmaceutical compounds having the formula (I) which are  
useful as certain tyrosine kinase inhibitors and more particularly as c-kit and  
ber-abl inhibitors. The groups R1 and R2, identical or different, represent  
each a hydrogen, halogen atom, an alkyl, an alkoxy, a trifluoromethyl, an  
amino, an alkylamino, a dialkylamino, a solubilising group; m is 0-5 and  
n is 0-4; the group R3 represents an aryl or an heteroaryl group as described  
in claims herein.

WO 2008/098949 A2

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2008/098949 A3

(51) International Patent Classification:  
C07D 417/04 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/EP2008/051704

(22) International Filing Date:  
13 February 2008 (13.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/889,587 13 February 2007 (13.02.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AB SCI-  
ENCE [FR/FR]; 3, avenue George V, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MOUSSY, Alain  
[FR/FR]; 22bis passage Dauphine, F-75006 Paris (FR).  
REGINAULT, Philippe [FR/FR]; 13, rue de Provence,  
F-21121 Fontaine-les-Dijon (FR). BELLAMY, François  
[FR/FR]; 22, rue Basse Cedex 11, F-21910 Saulon La rue  
(FR). LERMET, Anne [FR/FR]; 71, rue Francis de  
Pressensé, F-69100 Villeurbanne (FR).

(74) Agent: WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE  
FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN,  
TETAZ-CABINET REGIMBEAU; 20, rue de Chazelles,  
F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

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

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,  
NO, 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:

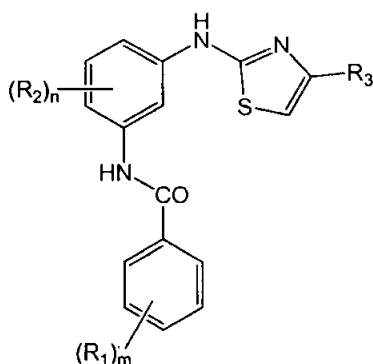
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a  
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the  
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

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

(88) Date of publication of the international search report:  
2 October 2008

(54) Title: PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 2-AMINOTHIAZOLE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to an indus-  
trial process of preparing pharmaceutical compounds hav-  
ing the formula (I) which are useful as certain tyrosine ki-  
nase inhibitors and more particularly as c-kit and bcr-abl in-  
hibitors. The groups R1 and R2, identical or different, rep-  
resent each a hydrogen, halogen atom, an alkyl, an alkoxy, a  
trifluoromethyl, an amino, an alkylamino, a dialkylamino,  
a solubilising group; m is 0-5 and n is 0-4; the group R3  
represents an aryl or an heteroaryl group as described in  
claims herein.

WO 2008/098949 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2008/051704

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C07D417/04

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

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; EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2004/014903 A (SCIENCE AB [FR];<br>CIUFOLINI MARCO [FR]; WERMUTH CAMILLE<br>[FR]; GIELTHEN)<br>19 February 2004 (2004-02-19)<br>cited in the application<br>page 83                                                                                                                                                                                             | 22-26                 |
| A         | SINGH S P ET AL: "Studies in Hantzsch<br>thiazole synthesis: Part 2 - Reactions of<br>thiocarboxamides with [alpha]-haloketones"<br>INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY - SECTION B<br>ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL<br>CHEMISTRY 1990 IN,<br>vol. 29, no. 6, 1990, pages 533-538,<br>XP008091276<br>ISSN: 0019-5103<br>cited in the application<br>pages 534, 536 | 1                     |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 July 2008

Date of mailing of the international search report

21/08/2008

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

Duval, Eric

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/051704

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | RAJAPPA S ET AL: "SELECTIVE FUNCTIONALIZATION IN 2-NITRO-P-PHENYLENEDIAMINE: PART II-SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF 5-(2-THIAZOLYLAMINO)-BENZIMIDAZOLE 2-CARBAMATES"<br>INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL.MEDICINAL,<br>vol. 19B, no. 7, 1980, pages 536-538,<br>XP009012751<br>ISSN: 0019-5103<br>page 537, scheme 2<br>----- | 1                     |
| A         | FUNNELL RICHARD A ET AL: "THREE REACTIONS LEADING TO ISOMERIC 2-(N,N-DISUBSTITUTED AMINO)THIAZOL-5-YL KETONES"<br>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY.<br>LETCHWORTH, GB,<br>vol. 11, 1 January 1987 (1987-01-01),<br>pages 2311-2315, XP009077520<br>ISSN: 0300-922X<br>the whole document<br>-----       | 1                     |
| A         | CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS"<br>TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER,<br>BERLIN, DE,<br>vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01),<br>pages 163-208, XP001156954<br>ISSN: 0340-1022<br>the whole document<br>-----                                                                                                   | 22-26                 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2008/051704

## Box No. 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
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 No. 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:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-21

process for the preparation of 2-aminothiazole derivative of formula (I)  
---

2. claims: 22-26

polymorphic form of salt (IX) and method for its preparation  
---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

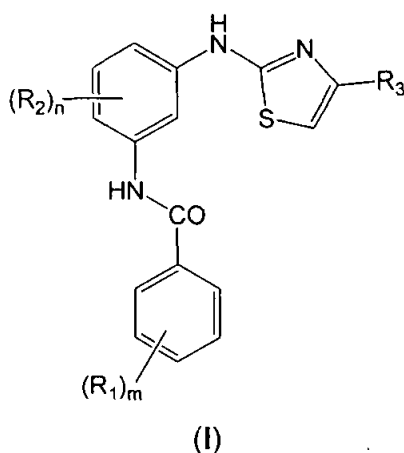
International application No

PCT/EP2008/051704

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004014903 A                           | 19-02-2004          | AT 375342 T                | 15-10-2007          |
|                                           |                     | AU 2003253195 A1           | 25-02-2004          |
|                                           |                     | BR 0313165 A               | 14-06-2005          |
|                                           |                     | CA 2494695 A1              | 19-02-2004          |
|                                           |                     | CN 1684959 A               | 19-10-2005          |
|                                           |                     | DK 1525200 T3              | 03-12-2007          |
|                                           |                     | EP 1525200 A1              | 27-04-2005          |
|                                           |                     | ES 2294344 T3              | 01-04-2008          |
|                                           |                     | JP 2005539021 T            | 22-12-2005          |
|                                           |                     | KR 20050038010 A           | 25-04-2005          |
|                                           |                     | MX PA05001277 A            | 06-10-2005          |
|                                           |                     | NZ 538490 A                | 22-12-2006          |
|                                           |                     | ZA 200501331 A             | 05-09-2005          |

## PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE 2-AMINOTIAZOL COMO INHIBIDORES DE QUINASA

La presente invención se refiere a un proceso industrial para sintetizar compuestos  
5 farmacéuticos de fórmula I :



que son útiles como determinados inhibidores de tirosina quinasa y más  
0 particularmente como inhibidores de c-kit y bcr-abl. Los grupos R1 y R2, idénticos o  
diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un  
alquilo, un alcoxi, un trifluorometilo, un amino, un alquilamino, un dialquilamino, un  
grupo solubilizante; m es 0-5 y n es 0-4; el grupo R3 representa un grupo arilo o  
heteroarilo como se describe en las reivindicaciones de la presente.

5

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las tirosina quinasas son proteínas de tipo receptor o no receptor, que transfieren el  
742 fosfato terminal de ATP a residuos de tirosina de proteínas, con lo cual activan o  
inactivan las vías de transducción de señales. Se sabe que estas proteínas  
20 participan de muchos mecanismos celulares, que en caso de alteración, conducen a  
trastornos tales como la proliferación y la migración celular anormal, así como la  
inflamación.

En la actualidad, existen aproximadamente 58 tirosina quinasas receptoras  
15 conocidas, entre ellas los bien conocidos receptores de VEGF (Kim *et al.*, *Nature*  
362, págs. 841-844, 1993), receptores de PDGF, c-kit, Flt-3 y la familia de FLK. Estos  
receptores pueden transmitir señales a otras tirosina quinasas, incluidas Src, Raf,  
Frk, Btk, Csk, Abl, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, etc.

Entre los receptores de tirosina quinasa, c-kit es de especial interés. De hecho, c-kit es un receptor clave que activa los mastocitos, que han demostrado estar directa o indirectamente involucrados en numerosas patologías para las cuales el Solicitante presentó WO 03/004007, WO 03/004006, WO 03/003006, WO 03/003004, WO 03/002114, WO 03/002109, WO 03/002108, WO 03/002107, WO 03/002106, WO 03/002105, WO 03/039550, WO 03/035050, WO 03/035049, WO 03/0720090, WO 03/072106, WO 04/076693 y WO 2005/016323.

Hemos descubierto que los mastocitos presentes en los tejidos de los pacientes están involucrados o contribuyen a la génesis de enfermedades tales como las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), enfermedades alérgicas, pérdida de la masa ósea, tipos de cáncer tales como tumores sólidos, leucemia y GIST, angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias, cistitis intersticial, mastocitosis, enfermedades de rechazo entre el injerto y el huésped, enfermedades infecciosas, trastornos metabólicos, fibrosis, diabetes y enfermedades del SNC. En estas enfermedades, se ha demostrado que los mastocitos participan de la destrucción de los tejidos mediante la liberación de un cóctel de diferentes proteasas y mediadores tales como histamina, proteasas neutras, mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y diversas citoquinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, MIP-1a, MIP-1b, MIP-2 y IFN- $\gamma$ ).

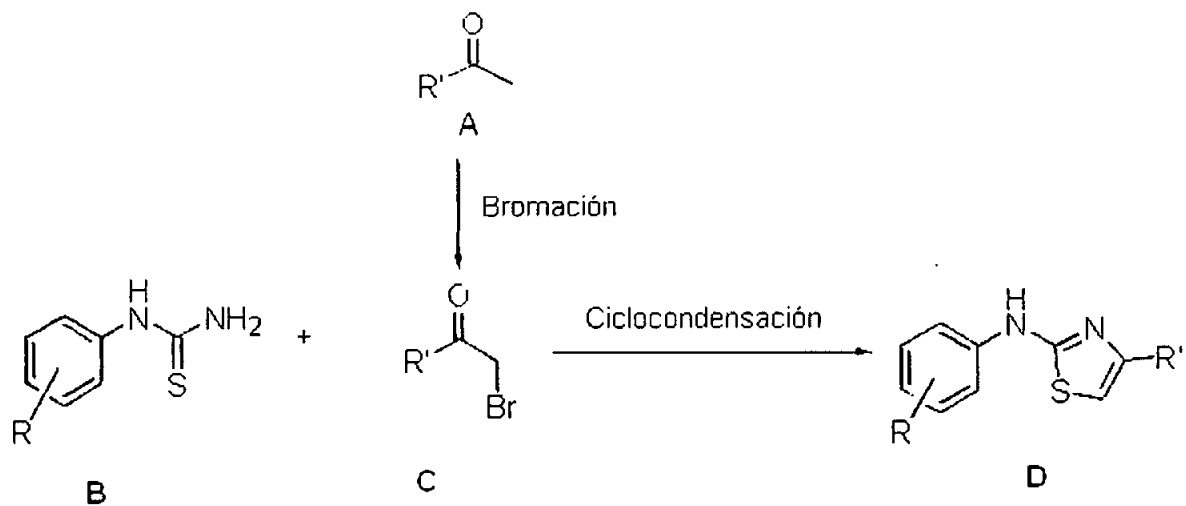
El receptor c-kit también puede ser activado de manera constitutiva por mutaciones que conducen a una proliferación celular anormal y al desarrollo de enfermedades tales como la mastocitosis (mutación D816V) y diversos tipos de cáncer tales como GIST (c-kit $\Delta$ 27, una omisión en la yuxtamembrana).

Más aún, entre el 60% y el 70% de los pacientes que presentan leucemia mieloide aguda (AML) tienen blastos que expresan c-kit, el receptor del factor de células madre (SCF) (Broudy, 1997). El SCF promueve el desarrollo de progenitores hematopoyéticos y actúa como factor de supervivencia para los blastos en la AML. En algunos casos de AML (del 1 al 2%), se ha descrito una mutación en un residuo conservado del dominio quinasa (Kit816) que da como resultado la activación constitutiva de c-kit (Beghini *et al.*, 2000; Longley *et al.*, 2001). Esta ganancia de mutación funcional (sustitución de Asp a Val/Tyr) se ha identificado en líneas celulares leucémicas de mastocitos y en muestras derivadas de pacientes con mastocitosis (Longley *et al.*, 1996).

Asimismo, hemos estudiado aproximadamente 300 pacientes afectados por mastocitosis sistémica y hemos demostrado que la mutación Kit816 se expresa en aproximadamente el 60% de los casos. A propósito de esto, hemos presentado la solicitud WO 04/076693 que se refiere al tratamiento adaptado de las diferentes formas de mastocitosis según la mutación Kit816 esté presente o ausente.

Por lo tanto, hemos propuesto recientemente apuntar a c-kit para suprimir los mastocitos responsables de estos trastornos. En este sentido, descubrimos nuevos inhibidores de c-kit potentes y selectivos que son los 2-(3-aminoaril)amino-4-aryl-tiazoles descritos en nuestra solicitud PCT WO 2004/014903.

La síntesis de 2-aminotiazol sustituido se conoce en la literatura. En las siguientes publicaciones, la síntesis general de estos compuestos generalmente se lleva a cabo mediante un esquema de dos etapas, que incluye la bromación de las cetonas iniciales (A) (G. Crank y R. Kahn, *Austr. J. Chem*, 38(3), 447 – 458 (1985)) seguida de la ciclocondensación de las  $\alpha$ -bromocetonas intermedias (C) con tiourea (B) por reflujo en etanol o metanol (M. Maziere *et al*, *Bull. Soc. Chim. Francia*, 1000–1003 (1963); J. D. Spivack, patente estadounidense US 3299087).



Esquema I

Sin embargo, cuando R es un grupo tomador de electrones como la funcionalidad nitro, el rendimiento de la cicloadición no excede el 65% (S. P. Singh *et al*, *Indian j. Chem. Sect. B*, 29 (6), 533-538, (1990)). Esta desventaja probablemente se debe a la inestabilidad de la nitroariltiourea, que conduce a la formación de impurezas y subproductos altamente reactivos cuando reacciona en presencia de una base.

A partir de lo dicho anteriormente resulta evidente que esta metodología aplicada a la nitroariltiourea tiene desventajas de síntesis respecto de una o varias de las siguientes características: rendimiento, escalabilidad a síntesis multi-gramo y purificaciones. Nuestro objetivo consistió en elaborar un proceso aplicable a escala industrial que proporcione buenos rendimientos con operaciones industriales simples.

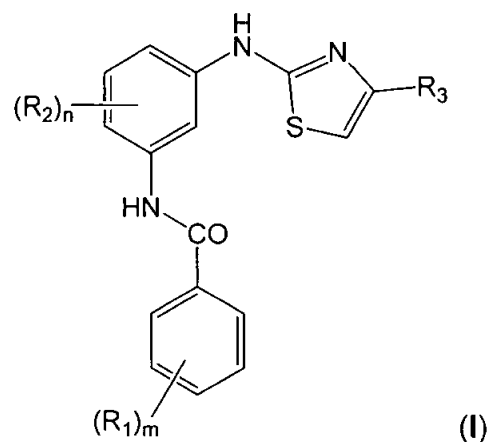
Hemos descubierto que la reacción de nitroariltiourea acetilada con  $\alpha$ -bromocetoarilo a temperatura ambiente en metanol y en presencia de una base tal como carbonato de potasio proporciona el tiazol deseado al cabo de 3-6 horas con un excelente rendimiento (90-97%).

Asimismo, se obtuvieron tiazoles puros por filtración simple luego de la adición de agua a la mezcla de reacción.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un nuevo proceso industrial para la síntesis de 2-amino(nitroaril)tiazol con un buen rendimiento mediante la reacción de nitroariltiourea acetilada estable con  $\alpha$ -bromocetoarilo en condiciones leves.

## Descripción

La invención apunta a un proceso para elaborar un compuesto de fórmula (I) :



o una sal o un solvato de dicho compuesto, donde R1 y R2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, ciano, dialquilamino y un grupo solubilizante, m es 0-5 y n es 0-4, R3 es uno de los siguientes:

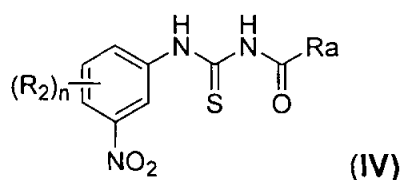
(i) un grupo arilo tal como fenilo o una variante sustituida de éste que tiene cualquier combinación, en cualquier posición anular, de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;

5 (ii) un grupo heteroarilo tal como un grupo 2, 3 ó 4-piridilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

(iii) un grupo heterocíclico aromático anular de cinco miembros tal como, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, que adicionalmente puede tener  
10 cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, un grupo alquilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

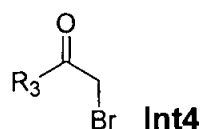
que comprende los pasos que consisten en :

a) la ciclación a temperatura ambiente de un compuesto (IV):

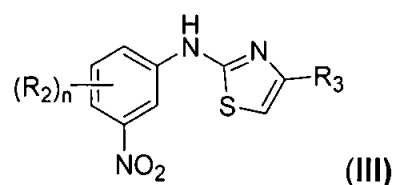


15

con un intermediario **Int4** de fórmula:

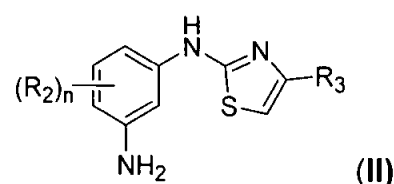


donde Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo opcionalmente  
20 sustituido, y R2, R3 y n son como se describieron anteriormente,  
para formar un compuesto de fórmula (III):



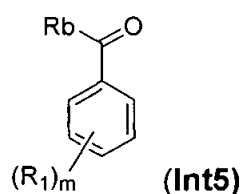
donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

25 b) la reducción del grupo nitro de dicho compuesto (III) para formar un compuesto de fórmula II:



donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

c) el acoplamiento en un solvente aprótico de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula **Int5**:



- 5 donde Rb es un grupo hidroxilo, alcoxi o halógeno, y R1 y m son como se describieron anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización preferida, en el paso c) el compuesto (II) se trata con 3,0 equivalentes de ácido de Lewis y se agrega a una solución de 1,0 equivalentes de éster (**Int5**). Además, el ácido de Lewis es trimetilaluminio.

10

En incluso otra forma de realización preferida, en el paso c) se agrega una solución de 1,0 equivalentes de cloruro ácido (**Int5**) a una solución de 0,8 equivalentes del compuesto de fórmula II. Aquí, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas y la base puede ser, por ejemplo, trietilamina.

15

En incluso otras formas de realización preferidas, en el paso c), se acopla 1,0 equivalentes del compuesto de fórmula II con 1,1 equivalentes de ácido benzoico (**Int5**). Esta reacción se lleva a cabo usando un agente de activación, tal como el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio).

20

En el paso a), la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla por filtración.

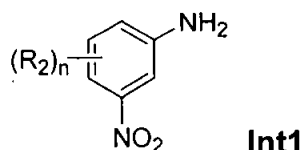
- 25 En el paso b) del método descrito antes, el compuesto de fórmula (II) obtenido por reducción del correspondiente compuesto nitro se realiza por hidrogenación. La hidrogenación se puede llevar a cabo con un catalizador tal como níquel de Raney, y la reacción se efectúa en un solvente prótico polar tal como metanol o etanol.

- 30 En el paso b), la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla por filtración.

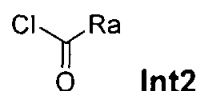
En incluso otra forma de realización preferida, en el paso a), la ciclación se lleva a cabo en condiciones básicas a una temperatura entre 20 y 30°C. La base puede ser

carbonato de potasio, y la reacción se efectúa en un solvente prótico polar, tal como metanol o etanol.

El método mostrado anteriormente puede comprender además el paso de preparar un compuesto de fórmula (IV), que comprende la reacción de un intermediario **Int1** de fórmula:



con un **Int2** de fórmula:



y un **Int3** de fórmula  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,

donde Ra, R2 y n son como se definieron anteriormente.

- 15 Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico, tal como acetona. Asimismo, la mezcla de reacción se diluye convenientemente con agua y el producto precipitado se aísla por filtración.

20 A menos que se especifique lo contrario, los términos a continuación usados en la presente se definen de la siguiente manera:

Según se usa en la presente, el término "grupo arilo" significa un radical aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, aunque no a modo de limitación, fenilo, tolilo, antracenoilo, fluorenilo, indenilo, azulenoilo y naftilo, así como restos carbocíclicos benzo-fusionados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes.

30 En una forma de realización, el grupo arilo es un anillo monocíclico, donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en la presente "arilo(C6)".

Según se usa en la presente, el término "grupo alquilo" significa un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos saturados de cadena recta representativos incluyen metilo,

etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos saturados de cadena ramificada incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes.

Según se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que está unido a otro resto mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, isopropoxi, etoxi, ter-butoxi y similares. Los grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes.

Según se usa en la presente, el término "heteroarilo" o los términos similares significan un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros anulares que son átomos de carbono y uno o varios miembros anulares que son heteroátomos (tales como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). Generalmente, un grupo heteroarilo tiene entre 1 y aproximadamente 5 miembros anulares heteroátomos y entre 1 y aproximadamente 14 miembros anulares átomos de carbono. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizinilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahydroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo y benzo(b)tienilo. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los especialistas en el arte, por ejemplo, el hidrógeno de un nitrógeno puede estar sustituido con un grupo ter-butoxicarbonilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes. Asimismo, los miembros anulares de heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar oxidados. En una forma de realización, el anillo heteroaromático se selecciona

de anillos heteroarilo monocíclicos de 5-8 miembros. El punto de unión de un anillo heteroaromático o heteroarilo a otro grupo puede ser en un átomo de carbono o un heteroátomo del anillo heteroaromático o heteroarilo.

- 5 El término "heterociclo", según se usa en la presente, se refiere en forma colectiva a grupos heterocicloalquilo y grupos heteroarilo.

Según se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico o policíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o  
 10 S, y que tiene 2-11 átomos de carbono, que puede ser saturado o insaturado, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen (aunque no a modo de limitación): piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirindinilo,  
 15 tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiopiranilo sulfona, sulfóxido de tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranil-2-ona, tetrahidrotienilo y tetrahidro-1,1-dioxotienilo. Generalmente, los grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo monocíclicos preferidos de 3 a 7 miembros  
 20 son aquellos que tienen 5 ó 6 átomos anulares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los especialistas en el arte, por ejemplo, el hidrógeno de un nitrógeno puede estar sustituido con un grupo tert-butoxicarbonilo. Más aún, los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes. Además, el punto de unión de un anillo  
 25 heterocíclico a otro grupo puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo de un anillo heterocíclico. Sólo se contemplan isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos en esta definición.

Según se usa en la presente, el término "sustituyente" o "sustituido" significa que un  
 30 radical hidrógeno de un compuesto o grupo es reemplazado por cualquier grupo que se desee y que sea sustancialmente estable en las condiciones de reacción en una forma desprotegida o cuando se protege usando un grupo protector. Los ejemplos de sustituyentes preferidos son aquellos que se encuentran en los compuestos y las formas de realización representativas reveladas en la presente, así como halógeno  
 35 (cloro, iodo, bromo o flúor); alquilo; alquenilo; alquinilo; hidroxí; alcoxi; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (-O); haloalquilo (por ejemplo,

trifluorometilo); cicloalquilo, que puede ser monocíclico o fusionado o no fusionado policíclico (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o fusionado o no fusionado policíclico (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo), arilo o heteroarilo monocíclico o fusionado o no fusionado policíclico (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; y dichos restos también pueden estar opcionalmente sustituidos por estructuras o puentes anulares fusionados, por ejemplo -OCH<sub>2</sub>O-. Estos sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con un sustituyente seleccionado de tales grupos. En ciertas formas de realización, el término "sustituyente" o el adjetivo "sustituido" se refiere a un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterocicloalquilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteraralquilo, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)R<sub>14</sub>, un halo, -OR<sub>13</sub>, ciano, nitro, un haloalcoxi, -C(O)R<sub>13</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>13</sub>, -C(O)OR<sub>13</sub>, -OC(O)R<sub>13</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -OC(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, -S(O)rR<sub>13</sub>, -NR<sub>13</sub>S(O)rR<sub>14</sub>, -OS(O)rR<sub>14</sub>, S(O)rNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O, -S y -N-R<sub>13</sub>, donde r es 1 ó 2; R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, en cada aparición, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>12</sub>, tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, son heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, en cada aparición, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteraralquilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, el término "sustituyente" o el adjetivo "sustituido" se refiere a un grupo solubilizante.

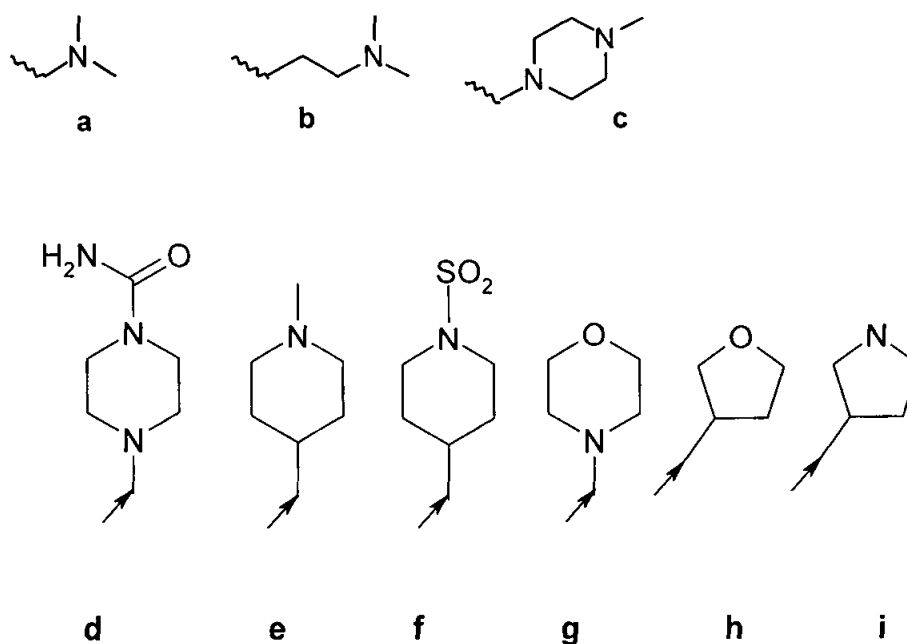
El término "grupo solubilizante" significa cualquier grupo que pueda ser sustancialmente ionizado y que permita que el compuesto sea soluble en un solvente deseado, tal como, por ejemplo, agua o un solvente que contiene agua. Más aún, el grupo solubilizante puede ser uno que aumenta la lipofilidad del compuesto o complejo. En general, el grupo solubilizante se selecciona de un grupo alquilo sustituido con uno o varios heteroátomos tales como N, O, S; cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo sustituido independientemente con alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, ciano, o sustituido con cicloheteroalquilo o heteroarilo, o un fosfato, o un sulfato, o un ácido carboxílico.

Por ejemplo, por "grupo solubilizante" en la presente se entiende uno de los siguientes:

- un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo que comprende al menos un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, o donde el grupo está sustituido por al menos un grupo amino o un grupo oxo.

- un grupo amino que puede ser un grupo amino cíclico saturado que puede estar sustituido por un grupo que consiste en alquilo, alcóxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo.

- una de las estructuras a) a i) mostradas a continuación, donde la línea ondulada y la flecha corresponden al punto de unión a la estructura central de fórmula I.

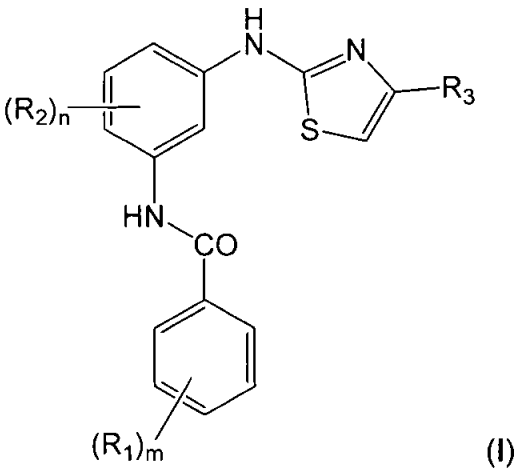


El término "cicloalquilo" significa un radical alquilo cíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, 1-

metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cyclononilo y ciclodecilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes.

5 El término "halógeno" significa -F, -Cl, -Br o -I.

En una forma de realización particular, la invención proporciona un proceso para sintetizar 2-(3-aminoaril)amino-4-aril-tiazoles opcionalmente sustituidos de fórmula I:



donde:

R1 y R2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, un grupo solubilizante.  
m es 0-5 y n es 0-4.

R3 es uno de los siguientes:

- (i) un grupo arilo tal como fenilo o una variante sustituida de éste, que tiene cualquier combinación, en cualquier posición anular, de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;
- (ii) un grupo heteroarilo tal como un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;
- (iii) un grupo heterocíclico aromático anular de cinco miembros tal como, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, un grupo alquilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi.

Un aspecto de la invención es un método para preparar 2-(3-aminoaril)amino-4-aril-tiazoles (I) o una sal farmacéutica aceptable, que se muestra en el esquema II, que comprende:

- 5 a) Hacer reaccionar una nitro anilina (**Int1**), cloruro de acilo (**Int2**) y tiocianato de amonio (**Int3**) en un solvente adecuado para formar (**IV**),  
donde:

Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo opcionalmente sustituido.

- R2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o  
10 cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, un grupo solubilizante.  
n es 0-4.

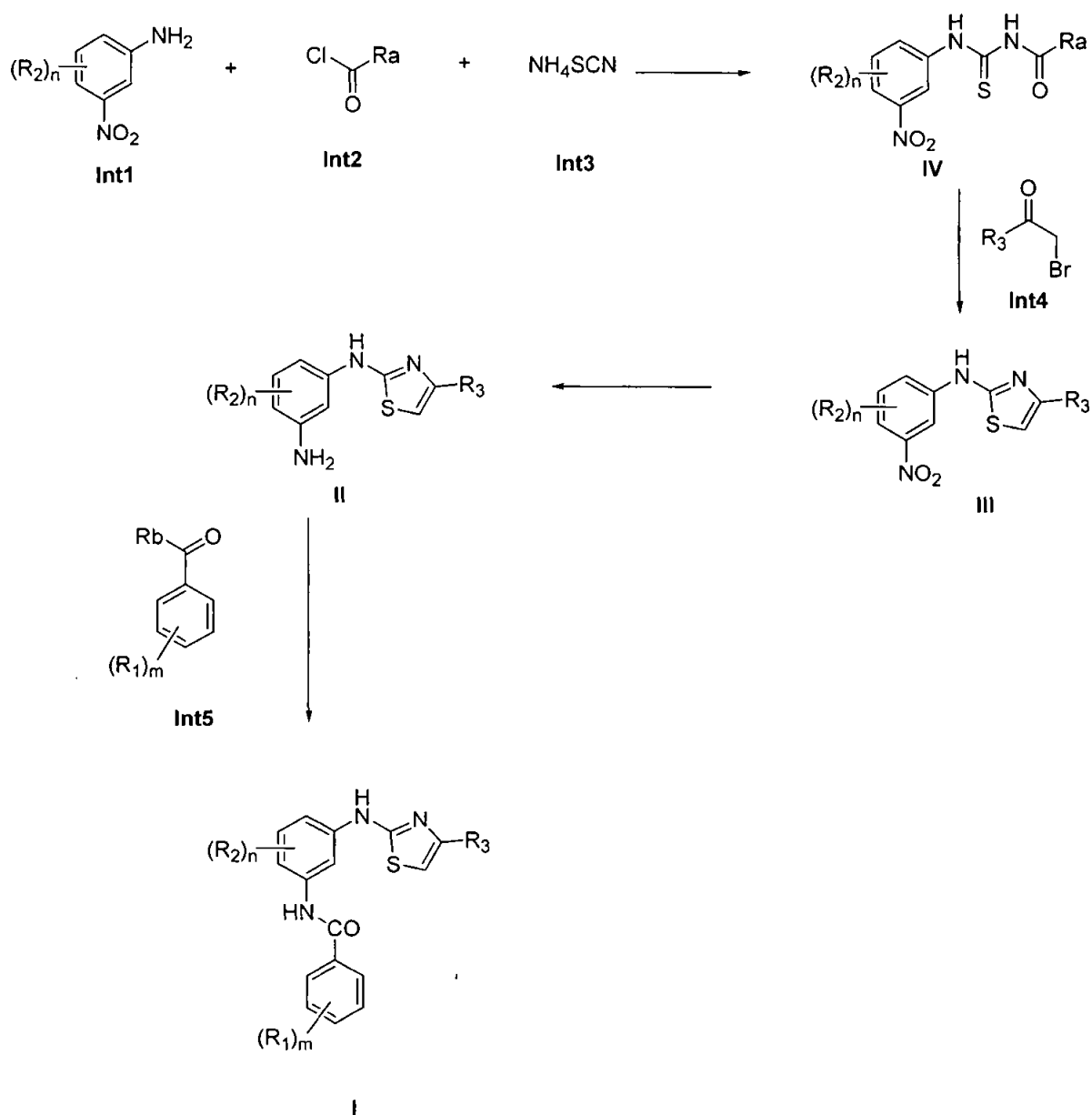
b) Hacer reaccionar una bromo cetona (**Int4**) con tiourea protegida (**IV**) en un solvente adecuado y usando bases adecuadas.

- 15 El sustituyente R3 en la fórmula (**Int4**) y en los compuestos (**III**), (**II**) y (**I**) mostrados en el Esquema II a continuación es uno de los siguientes:

(i) un grupo arilo tal como fenilo o una variante sustituida de éste, que tiene cualquier combinación, en cualquier posición anular, de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono,  
20 trifluorometilo, ciano y alcoxi;

(ii) un grupo heteroarilo tal como un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

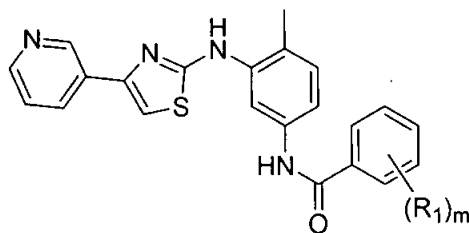
- 25 (iii) un grupo heterocíclico aromático anular de cinco miembros tal como, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, un grupo alquilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi.



Esquema II

- c) Reducir el grupo nitro del compuesto (**III**) a la correspondiente amina (**II**) en un solvente adecuado.
- d) Hacer reaccionar la anilina (**II**) con (**Int5**) mediante un procedimiento de acoplamiento adecuado en un solvente adecuado.
- Rb puede ser un grupo hidroxilo, alcoxi o halógeno.
- 10 R1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, un grupo solubilizante.
- m es 0-5.

En incluso otra forma de realización particular, el método mostrado en el esquema II se utiliza para sintetizar el compuesto de fórmula V, o una sal farmacéutica aceptable de éste,



(V)

donde:

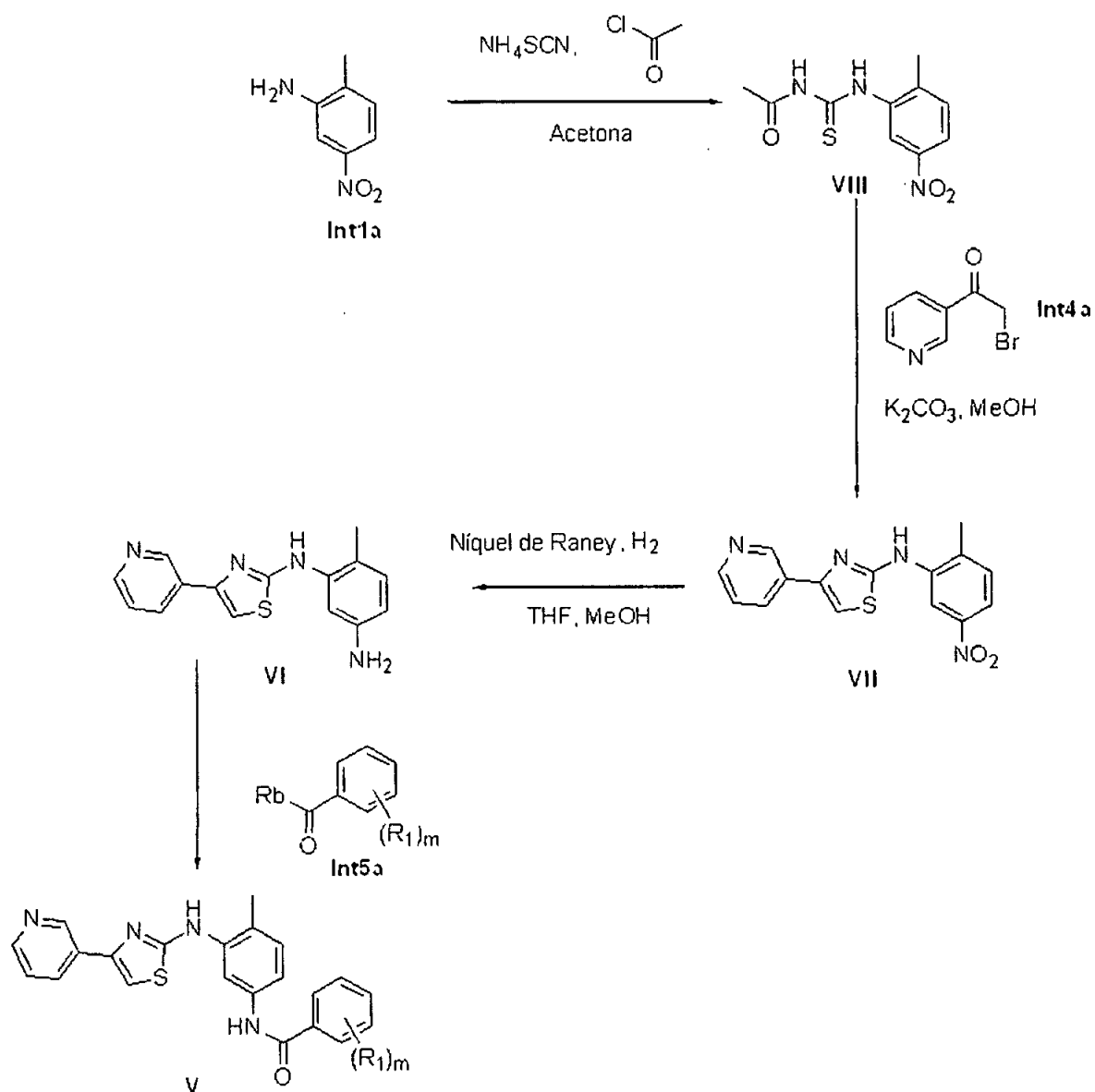
R<sub>1</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, un grupo solubilizante.

m es 0-5.

El compuesto (VIII) se puede preparar mediante la adición de nitro anilina (int1a) a una solución de tiocianato de amonio y cloruro de acetilo en un solvente aprótico, preferentemente acetona.

El compuesto (VII) se obtiene por ciclación del compuesto (VIII) con bromocetona (Int4a) en condiciones básicas, preferentemente con carbonato de potasio en un solvente prótico polar, tal como metanol.

El compuesto (VII) se reduce para formar el compuesto (VI). Preferentemente, la reacción de reducción se lleva a cabo con un catalizador, tal como un níquel de Raney reactivado. La reducción se puede llevar a cabo en un solvente alcohólico o aprótico polar, tal como THF. De acuerdo con una forma de realización, la reacción se efectúa en presencia de hidrógeno. La reacción también se puede llevar a cabo en condiciones de hidrogenación para transferencia de fases.



Esquema III

El compuesto (**V**) se obtiene usando diferentes condiciones:

- 5 i) Cuando Rb es un grupo alcoxi, el éster (**Int5a**) se acopla con (**VI**) usando trimetilaluminio como agente activante en un solvente aprótico, tal como diclorometano o tolueno.
- 10 ii) Cuando Rb es un halógeno tal como cloruro, el cloruro ácido (**Int5a**) se acopla con (**VI**) en condiciones básicas usando preferentemente trietilamina en un solvente aprótico, tal como diclorometano.
- iii) Cuando Rb es un grupo hidroxilo, el ácido carboxílico (**Int5a**) se acopla con (**VI**) usando agentes activantes tales como el reactivo de Mukaiyama o HOBt/EDCI en un solvente aprótico, preferentemente DMF.

La invención se explica en detalle en los ejemplos proporcionados a continuación, los cuales se suministran únicamente a modo de ilustración y por lo tanto no deben interpretarse como una limitación al alcance de la invención.

5

## EJEMPLO 1

## 1-Acetil-3-(2-metil-5-nitro-fenil)-tiourea

En un reactor, se introdujo tiocianato de amonio (25 kg, 328,43 moles), cloruro de acetilo (24 kg, 337,53 moles), acetona (225 l) y 2-metil-5-nitroanilina (Int1) (42 kg, 276,04 moles). La temperatura se mantuvo a  $25 \pm 10^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 4 horas. Se agregó agua (413 l) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora. El precipitado se filtró, y se lavó con agua y diisopropiléter. El producto se secó luego en una secadora de bandeja a  $45-50^\circ\text{C}$ .

Rendimiento = 84%.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 12,37$  (1H, s); 11,68 (1H, s); 8,68 (1H, d,  $J=2,5$  Hz); 8,06 (1H, dd,  $J=8,4$ , 2,5 Hz); 7,58 (1H, d,  $J=8,4$ Hz); 2,33 (3H, s); 2,18 (3H, s).

MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z = 254,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); ( $\text{ES}^-$ )  $m/z = 252,3$  ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

Punto de fusión =  $205^\circ\text{C}$ .

20

## EJEMPLO 2

## (2-Metil-5-nitro-fenil)-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-amina

En un reactor, se introdujo metanol (1120 l), carbonato de potasio (287 kg, 2076,70 moles) y 1-acetil-3-(2-metil-5-nitro-fenil)-tiourea (67 kg, 264,53 moles). Luego se agregó 2-bromo-1-piridin-3-il-etanona (Int4) (52 kg, 259,96 moles), y la temperatura se mantuvo a  $25-30^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Se añadió agua (692 l) a la mezcla de reacción y el precipitado se filtró, se lavó con agua y diisopropiléter. El producto luego se secó en una secadora de bandeja a  $45-50^\circ\text{C}$ .

Rendimiento = 95%.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 9,83$  (1H, s); 9,60 (1H, d,  $J=2,5$ Hz); 9,18 (1H, d,  $J=1,9$  Hz); 8,53 (1H, dd,  $J=4,6$ , 1,5 Hz); 8,27 (1H, dt,  $J=8,0$ , 1,9 Hz); 7,80 (1H, dd,  $J=8,2$ , 2,5 Hz); 7,66 (1H, s); 7,48 (2H, m); 2,44 (3H, s).

MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z = 313,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); ( $\text{ES}^-$ )  $m/z = 311,3$  ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

Punto de fusión =  $225^\circ\text{C}$ .

35

## EJEMPLO 3

## 4-Metil-N3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina

En un reactor, una mezcla de (2-metil-5-nitro-fenil)-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-amina (40 kg, 128,06 moles), níquel de Raney (2,7 kg, 46,00 moles) y metanol (600 l) se calentó hasta 40-45°C y se hidrogenó bajo presión de hidrógeno (5 kg/cm<sup>2</sup>) durante 2 horas.

- 5 La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se añadió agua al residuo bajo agitación. El producto luego se filtró y se secó en una secadora de bandeja a 45-50°C.

Rendimiento = 85%.

- <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9,20 (1H, s); 9,09 (1H, dd, *J*=2,3, 0,76 Hz); 9,48 (1H, dd, *J*=4,8, 1,7 Hz); 8,20 (1H, dt, *J*=8,0, 2,1 Hz); 7,42 (1H, ddd, *J*=7,8, 4,8, 0,8 Hz); 7,38 (1H, s); 7,09 (1H, d, *J*=2,3 Hz); 6,85 (1H, d, *J*=8,0 Hz); 6,29 (1H, dd, *J*=8,0, 2,3 Hz); 4,95 (1H, s); 2,10 (3H, s).

MS (ES<sup>+</sup>) *m/z* = 283,1 (M+H)<sup>+</sup>; (ES<sup>-</sup>) *m/z* = 281,4.

Punto de fusión = 136°C.

15

#### EJEMPLO 4

Derivados de N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

##### Método A

- 20 En un reactor y con presión baja de nitrógeno, se agregó 4-metil-N3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (95 g, 336,45 mmoles) a diclorometano (2 l). A esta suspensión enfriada a una temperatura de 5°C se agregó por goteo una solución 2M/n-hexano de trimetilaluminio (588 ml). La mezcla de reacción se llevó progresivamente hasta 15°C y se mantuvo durante 2 horas bajo agitación. Se agregó
- 25 éster metílico del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (100 g, 402,71 mmoles) en diclorometano (200 ml) durante 10 minutos. Luego de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó hasta el reflujo durante 20 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta solución se transfirió por goteo mediante una cánula a un reactor que contenía NaOH 2N (2,1 l) enfriado a
- 30 5°C. Luego de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el precipitado se filtró a través de Celite. La solución se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El sólido marrón obtenido se recrystalizó a partir de *i*-Pr<sub>2</sub>O para proporcionar 130,7 g (78%) de un polvo color beige.

35

##### Método B

*Preparación del cloruro ácido*

A una mezcla de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico diclorhidrato (1,0 eq.), diclorometano (7 vol.) y trietilamina (2,15 eq.), se agregó cloruro de tionilo (1,2 eq.) a 18-28°C. La mezcla de reacción se agitó a 28-32°C durante 1 hora.

*Acoplamiento de cloruro ácido con amino tiazol*

- 5 A una suspensión helada (0-5°C) de 4-metil-N3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (0,8 eq.) y trietilamina (2,2 eq.) en diclorometano (3 vol.), la solución de cloruro ácido (preparada anteriormente) se mantuvo a una temperatura por debajo de 5°C [SIC]. La mezcla de reacción se calentó hasta 25-30°C y se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. Se agregó metanol (2 vol.) y agua (5 vol.) a la mezcla  
10 de reacción y se agitó. Luego de separar las capas, se añadió a la capa acuosa metanol (2 vol.), diclorometano (5 vol.) y una solución de hidróxido de sodio (acuosa, 10%, hasta que el pH fue de 9,5-10,0) y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se concentró y se añadió etanol (2 vol.) y se agitó. La mezcla  
15 se concentró. Se agregó etanol al residuo y se agitó. El producto se filtró y se secó a 50-55°C en una secado de bandeja al vacío.

Rendimiento = 65-75%.

Método C

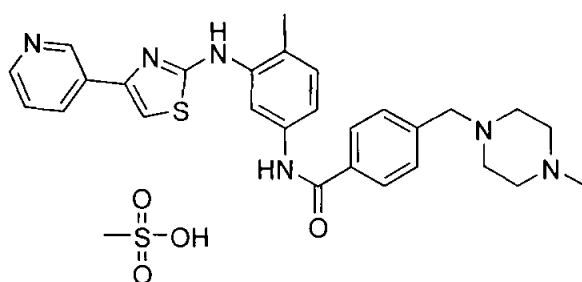
- 20 A una solución de 4-metil-N3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (1,0 eq.) en DMF (20 vol.) se agregó sucesivamente trietilamina (5 eq.), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (2 eq.) y ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se diluyó en éter dietílico y se lavó con agua y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre  
25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando una elución de 100% de EtOAc para proporcionar un sólido de color amarillo.

Rendimiento = 51%.

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,09 (1H, s, NH); 8,52 (1H, br s); 8,27 (1H, s); 8,13 (1H, s); 8,03  
30 (1H, s); 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz); 7,45 (2H, m); 7,21-7,38 (4H, m); 6,89 (1H, s); 3,56 (2H, s); 2,50 (8H, br s); 2,31 (6H, br s).

MS (CI) m/z = 499 (M+H)<sup>+</sup>.

- Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un polimorfo particular de  
35 la sal del ácido metansulfónico de N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida de fórmula (IX):



(VI)

- 5 De aquí en adelante se describe la forma polimórfica de (IX) que tiene las propiedades más ventajosas con respecto a procesabilidad, almacenamiento y formulación. Por ejemplo, esta forma permanece seca al 80% de humedad relativa y es termodinámicamente estable a temperaturas inferiores a 200°C.
- 10 El polimorfo de esta forma se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X ilustrado en la FIG. I, que comprende picos característicos de aproximadamente 7,269, 9,120, 11,038, 13,704, 14,481, 15,483, 15,870, 16,718, 17,087, 17,473, 18,224, 19,248, 19,441, 19,940, 20,441, 21,469, 21,750, 22,111, 23,319, 23,763, 24,120, 24,681, 25,754, 26,777, 28,975, 29,609, 30,073 grados  $\theta$ , y también se
- 15 caracteriza por una calorimetría de escaneo diferencial (DSC) ilustrada en la FIG. II, que exhibe un único valor máximo a aproximadamente  $237,49 \pm 0,3^\circ\text{C}$ .

El patrón de difracción de rayos X se mide usando un Bruker AXS (D8 advance). La calorimetría de escaneo diferencial (DSC) se mide usando un Perking Elmer

20 Precisely (Diamond DSC).

Esta forma polimórfica se puede obtener por tratamiento de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida con 1,0 a 1,2 equivalentes de ácido metansulfónico, a una temperatura adecuada, preferentemente

25 entre 20-80°C.

La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, en especial un solvente polar, tal como metanol o etanol, o una cetona, tal como acetona, o un éter, tal como dietiléter o dioxano, o una mezcla de ellos.

Esta invención se explica en el ejemplo proporcionado a continuación, el cual se suministra únicamente a modo de ilustración y por lo tanto no debe interpretarse como una limitación al alcance de la invención.

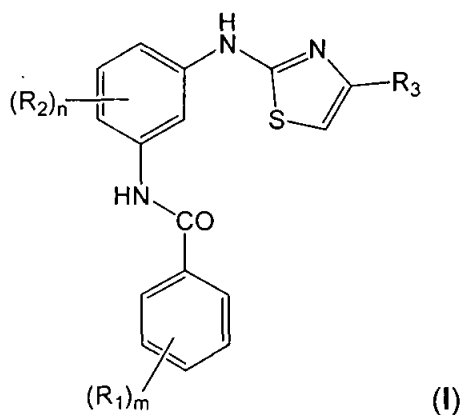
- 5            Preparación de la forma polimórfica mencionada anteriormente de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida metansulfonato

10           Se disolvió 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida (1,0 eq.) en etanol (4,5 vol.) a 65-70°C. Se agregó lentamente ácido metansulfónico (1,0 eq.) a la misma temperatura. La mezcla se enfrió hasta 25-30°C y se mantuvo durante 6 horas. El producto se filtró y se secó en una secadora de bandeja al vacío a 55-60°C. Rendimiento = 85-90%. Punto de fusión inicial = 236°C.

## REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

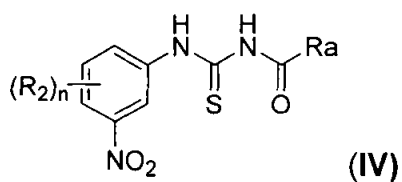
- 5      1. Un proceso para elaborar un compuesto de fórmula I:



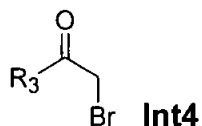
o una sal o un solvato de éste, donde

- 10    R1 y R2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, ciano, dialquilamino y un grupo solubilizante, m es 0-5 y n es 0-4,
- R3 es uno de los siguientes:
- 15    (i) un grupo arilo tal como fenilo o una variante sustituida de éste, que tiene cualquier combinación, en cualquier posición anular, de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;
- (ii) un grupo heteroarilo tal como un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, que adicionalmente
- 20    puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;
- (iii) un grupo heterocíclico aromático anular de cinco miembros tal como, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, que adicionalmente puede tener
- 25    cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, un grupo alquilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;
- que comprende los pasos que consisten en:

- a) la ciclación a temperatura ambiente de un compuesto de fórmula (IV):

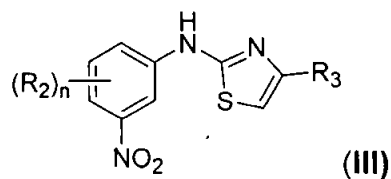


con un intermediario **Int4** de fórmula:



5

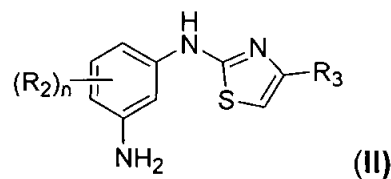
donde Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo opcionalmente sustituido, y R2, R3 y n son como se describieron anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (III):



10

donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

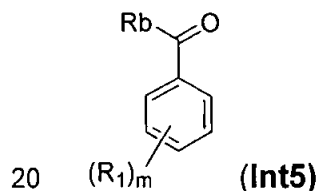
b) la reducción del grupo nitro de dicho compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (II):



15

donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

c) el acoplamiento en un solvente aprótico de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula **Int5**

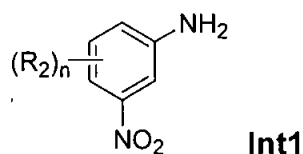


20

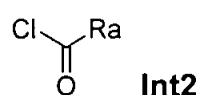
donde Rb es un grupo hidroxilo, alcoxi o halógeno, y R1 y m son como se describieron anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I).

2. El método de la reivindicación 1, donde en el paso c) el compuesto de fórmula (II) se trata con 3,0 equivalentes de ácido de Lewis y se agrega a una solución de 1,0 equivalentes de éster (Int5).
3. El método de la reivindicación 2, donde el ácido de Lewis es trimetilaluminio.
- 5 4. El método de la reivindicación 1, donde en el paso c) se agrega una solución de 1,0 equivalentes de cloruro ácido (Int5) a una solución e 0,8 equivalentes del compuesto de fórmula (II).
5. El método de la reivindicación 4, donde la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas.
- 10 6. El método de la reivindicación 5, donde la base es trietilamina.
7. El método de la reivindicación 1, donde en el paso c) se acoplan 1,0 equivalentes del compuesto de fórmula (II) con 1,1 equivalentes de ácido benzoico (Int5).
8. El método de la reivindicación 7, donde la reacción se lleva a cabo usando un agente activante.
- 15 9. El método de la reivindicación 8, donde el agente activante es el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio).
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso a) la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla por filtración.
11. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde en el
- 20 paso b) el compuesto de fórmula (II) obtenido por la reducción del correspondiente compuesto nitro se realiza por hidrogenación.
12. El método de la reivindicación 11, donde la hidrogenación se lleva a cabo con un catalizador.
13. El método de la reivindicación 12, donde el catalizador es níquel de Raney.
- 25 14. El método de la reivindicación 11, donde la reacción se lleva a cabo en un solvente prótico polar.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde en el paso b) la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla por filtración.
16. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde en el
- 30 paso a) la ciclación se lleva a cabo en condiciones básicas a una temperatura entre 20-30°.
17. El método de la reivindicación 16, donde la base es carbonato de potasio.
18. El método de la reivindicación 16, donde la reacción se lleva a cabo en un solvente prótico polar.

19. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que además comprende el paso de preparar un compuesto de fórmula (IV), que comprende hacer reaccionar un intermediario **Int1** de fórmula:



con **Int2** de fórmula:



e **Int3** de fórmula  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,

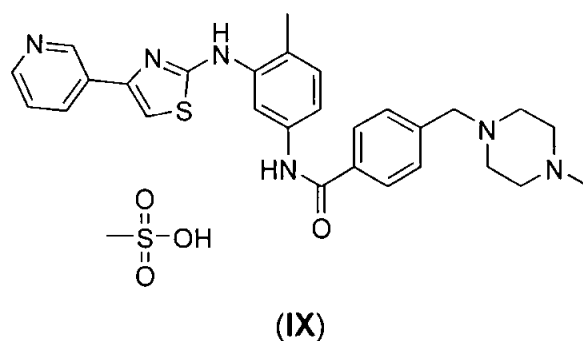
donde Ra, R2 y n son como se definieron anteriormente.

20. El método de la reivindicación 19, donde la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico.

15 21. El método de acuerdo con la reivindicación 19, donde la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla por filtración.

22. Una forma polimórfica del compuesto (IX), que permanece seca al 80% de humedad relativa y es termodinámicamente estable a temperaturas inferiores a 200°C.

20



25 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos característicos a aproximadamente 7,269, 9,120, 11,038, 13,704, 14,481, 15,483, 15,870, 16,718, 17,087, 17,473, 18,224, 19,248, 19,441, 19,940, 20,441, 21,469, 21,750, 22,111, 23,319, 23,763, 24,120, 24,681, 25,754, 26,777, 28,975, 29,609, 30,073 grados  $\theta$ .

**23.** La forma polimórfica de acuerdo con la reivindicación **22** de un compuesto de fórmula (**IX**), caracterizada por una calorimetría de escaneo diferencial que exhibe un único valor máximo a aproximadamente  $237,49 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ .

5 **24.** Un método para preparar una forma polimórfica del compuesto (**IX**) de acuerdo con la reivindicación **22**, por tratamiento de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida con ácido metansulfónico a una temperatura entre 20 y  $80^{\circ}\text{C}$ .

**25.** El método de la reivindicación **24**, donde la reacción se lleva a cabo en un solvente polar.

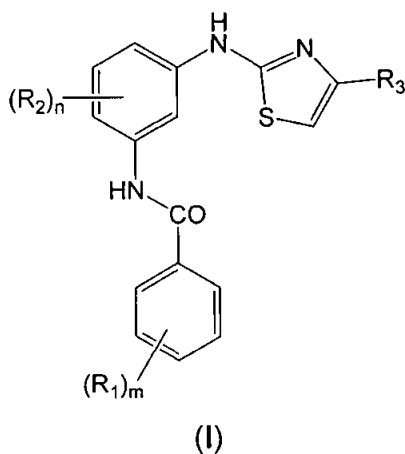
10 **26.** El método de la reivindicación **24**, donde la reacción se lleva a cabo usando 1,0 equivalentes de ácido metansulfónico.

p.p. de: AB SCIENCE

## RESUMEN

La presente invención se refiere a un proceso industrial para preparar compuestos farmacéuticos de formula I:

5



que son útiles como determinados inhibidores de tirosina quinasa y más particularmente como inhibidores de c-kit y bcr-abl. Los grupos R1 y R2, idénticos o  
 10 diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o halógeno, un alquilo, un alcoxi, un trifluorometilo, un amino, un alquilamino, un dialquilamino, un grupo solubilizante; m es 0-5 y n es 0-4; el grupo R3 representa un grupo arilo o heteroarilo como se describe en las reivindicaciones de la presente.

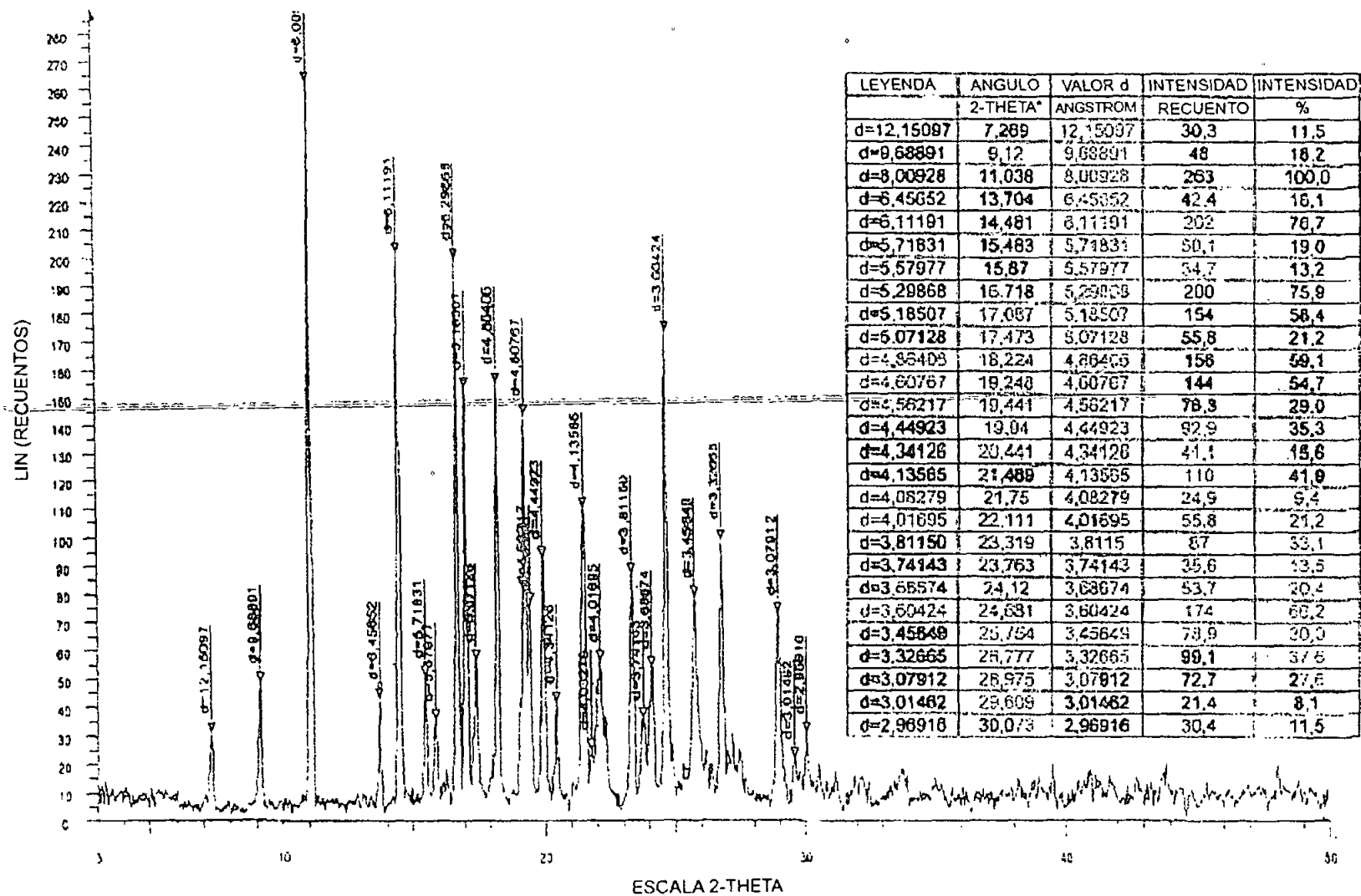


FIG. 1



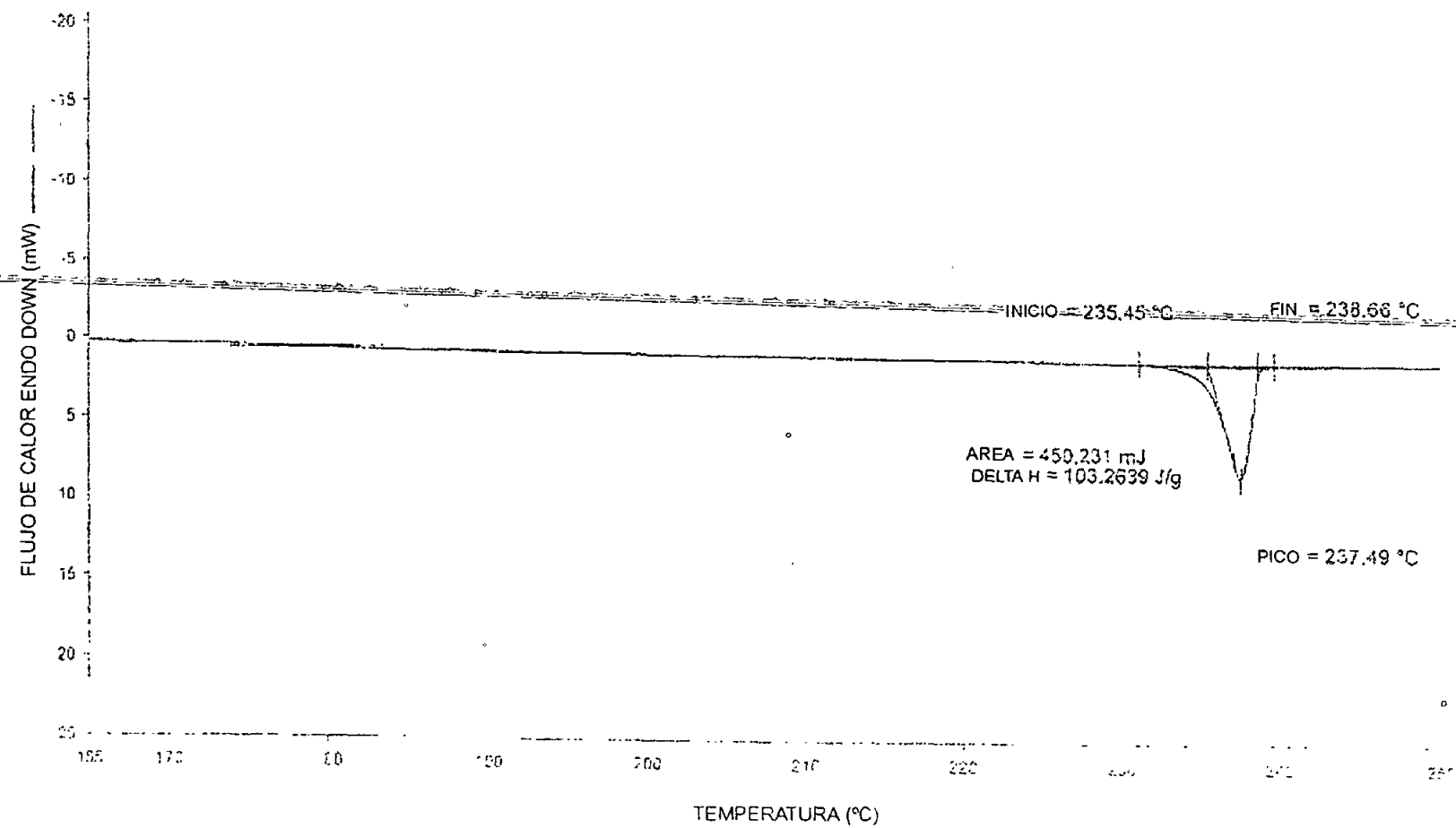


FIG. 2

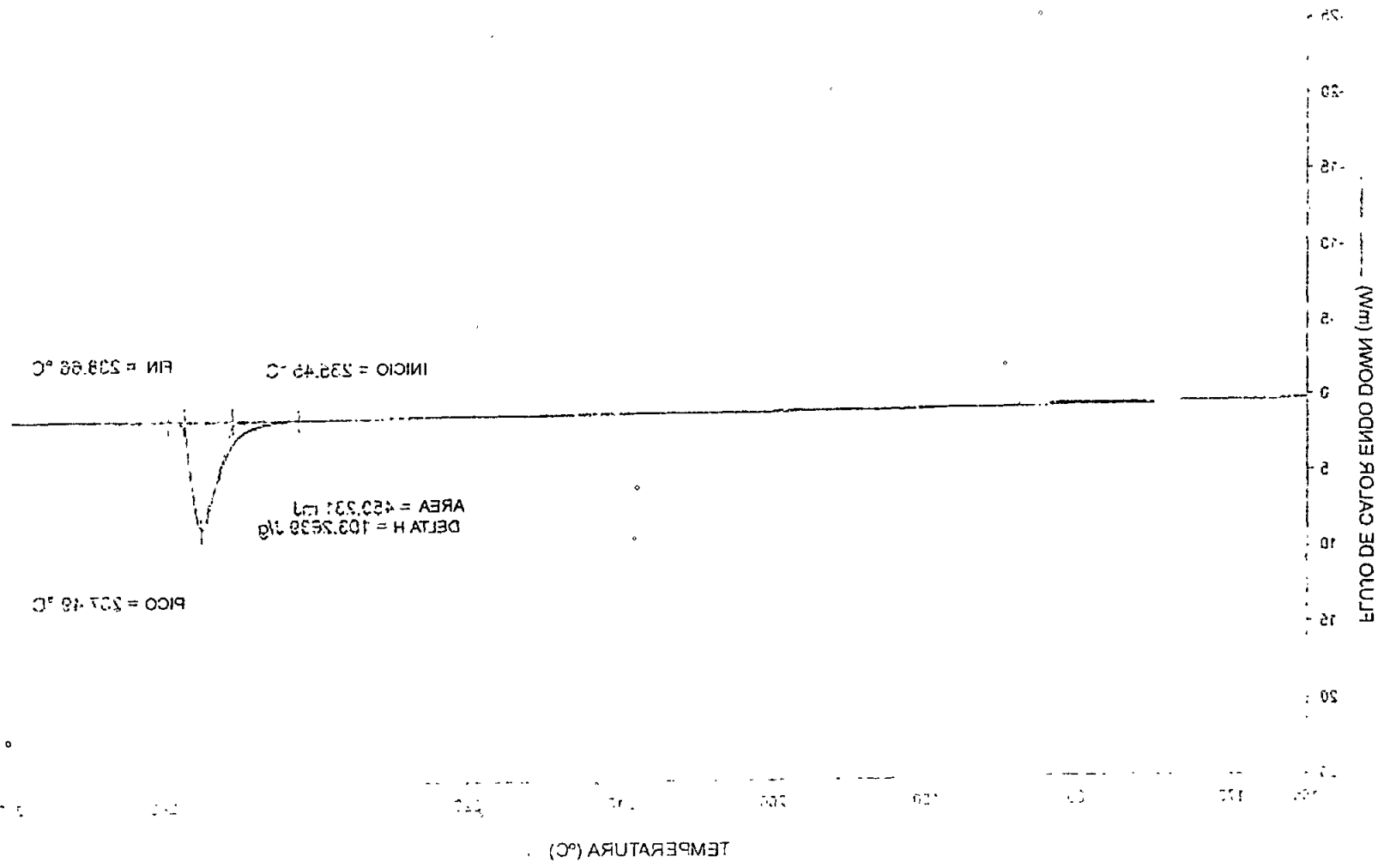


FIG. 2



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: **11 DE AGOSTO DE 2009**

51) Clasificación Internacional:

71) Solicitante(s) **AB SCIENCE**

72) Inventor(es) **Alain MOUSSY; Phillippe REGINAULT; François BELLAMY y Anne LERMET**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

30) Prioridad  
ESTADOUNIDENSE

(31) No. Prioridad  
**60/889,587**

32) Fecha  
**13/02/2007**

(33) Pais  
**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **21/08/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **13/02/2008**

N° publicación: **WO 2008/098949**

No. de solicitud: **PCT/EP2008/051704**

54) Titulo: **PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE 2-AMINOTIAZOL COMO INHIBIDORES DE QUINASA**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

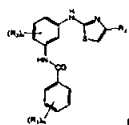
PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

|                                                                                          |      |                                               |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------|------|
| 1) N° de solicitud:                                                                      |      | (22) Fecha de solicitud: 11 DE AGOSTO DE 2009 |      |
| 1) Clasificación Internacional :                                                         |      |                                               |      |
| 1) Solicitante(s) <b>AB SCIENCE</b>                                                      |      |                                               |      |
| 2) Inventor(es) <b>Alain MOUSSY; Phillippe REGINAULT; François BELLAMY y Anne HERMET</b> |      |                                               |      |
| 4) Agente: <b>HUMBERTO RUBIO CAMACHO</b>                                                 |      |                                               |      |
| 0) Prioridad                                                                             | (31) | No. Prioridad                                 | (32) |
| TADOUNIDENSE                                                                             |      | 60/889,587                                    |      |
| Fecha                                                                                    | (33) | Pais                                          |      |
| 13/02/2007                                                                               |      | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                     |      |
| 5) Fecha inicio fase nacional:                                                           |      | (87) Publicación internacional:               |      |
| 6) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                 |      | Fecha: 21/08/2008                             |      |
| Fecha de presentación de la solicitud: 13/02/2008                                        |      | No. de publicación: WO 2008/098949            |      |
| No. de solicitud: PCT/EP2008/051704                                                      |      |                                               |      |

4) Titulo: **PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE 2-AMINOTIAZOL COMO INHIBIDORES DE QUINASA**

Resumen:

1 proceso para elaborar un compuesto de fórmula I:

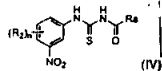


una sal o un solvato de éste, donde

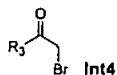
y R2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo recto o ramificado que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, no, dialquilamino y un grupo solubilizante, m es 0-5 y n es 0-4, R3 es uno de los siguientes:  
 un grupo anillo tal como fenilo o una variante sustituida de éste, que tiene cualquier combinación, en cualquier posición anular, de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;  
 un grupo heteroarilo tal como un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, grupos alquilo que contienen entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;  
 un grupo heterocíclico aromático anular de cinco miembros tal como, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, que adicionalmente puede tener cualquier combinación de uno o varios sustituyentes tales como halógeno, un grupo alquilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi; que comprende los pasos que consisten en:

a) la ciclación a temperatura ambiente de un compuesto de fórmula (IV):

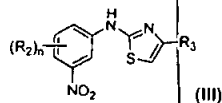
Continúa . . .



con un intermediario Int4 de fórmula:

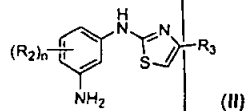


donde Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo opcionalmente sustituido, y R2, R3 y n son como se describieron anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (III):



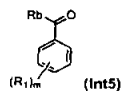
donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

b) la reducción del grupo nitro de dicho compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (II):



donde R2, R3 y n son como se describieron anteriormente;

c) el acoplamiento en un solvente aprótico de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula Int5



donde Rb es un grupo hidroxilo, alcoxi o halógeno, y R1 y m son como se describieron anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I).



No. 09-083389- -00000-0000

Fecha: 2009-08-11 11:53:40 Dep: 2020 NUCLEACION  
 Tra: 11 PATENTE/II Eve: 378 FASL NACIONAL  
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 44

SUPERINTENDENCIA

## REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRÁMITE PCT

# PATENTE DE INVENCION

[ 7 ]

MODELO DE UTILIDAD [ 1 ]

- ◆ 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 [ 1 ]

- |   |                                                                                                           |     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ◆ | 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 [ 1 ]

- |   |                                                                                   |     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ◆ | 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 [ 1 ]

INCOMPLETA [ ]

Sandra Bohiguet  
Firma Responsable

Fecha Agosto 11-9

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7y10  
 Conmutador: 3 82 0840  
 Fax: 3505220  
 E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
 Bogotá D.C. - Colombia