

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 617**

51 Int. Cl.:  
**C07D 417/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08708929 .8**  
96 Fecha de presentación: **13.02.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2118099**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE 2-AMINOTIAZOL COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA.**

30 Prioridad:  
**13.02.2007 US 889587 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.12.2011**

73 Titular/es:  
**AB SCIENCE  
3, AVENUE GEORGE V  
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:  
**MOUSSY, Alain;  
REGINAULT, Philippe;  
BELLAMY, François y  
LERMET, Anne**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

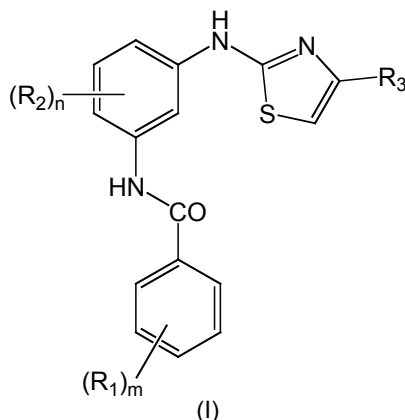
**ES 2 369 617 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de compuesto de 2-aminotiazol como inhibidores de la quinasa

La presente invención se refiere a un procedimiento industrial de síntesis de compuestos farmacéuticos que tienen la fórmula I:



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

## Antecedentes de la invención

Las tirosina quinasa son proteínas de tipo receptoras o no-receptoras, que transfieren el fosfato terminal del ATP a los residuos de tirosina de las proteínas activando o desactivando así las vías de transducción de señales. Se sabe que estas proteínas intervienen en muchos mecanismos celulares, lo cual en caso de interrupción provoca alteraciones como la proliferación y la migración celular anormales, además de inflamación.

Hasta la fecha, existen aproximadamente 58 tirosina quinasa receptoras conocidas, incluidos los bien estudiados receptores VEGF (Kim y otros, Nature 362, pp. 841-844, 1993), los receptores PDGF, c-kit, Flt-3 y la familia FLK. Estos receptores pueden transmitir señales a otras tirosina quinasa, incluyendo Src, Raf, Frk, Btk, Csk, Abl, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, etc.

Entre las tirosina quinasa receptoras, c-kit es de especial interés. De hecho, c-kit es un receptor clave en la activación de los mastocitos, que han demostrado estar directa o indirectamente implicados en numerosas patologías para las cuales el Solicitante presentó los expedientes 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.

Descubrimos que los mastocitos presentes en los tejidos de pacientes están implicados en o contribuyen a la génesis de enfermedades como las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias de los intestinos (IBD)), enfermedades alérgicas, pérdida ósea, cánceres como tumores sólidos, leucemia y GIST, angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias, cistitis intersticial, mastocitosis, reacciones del injerto contra el huésped, enfermedades infecciosas, trastornos metabólicos, fibrosis, diabetes y enfermedades del SNC. En estas enfermedades se ha demostrado que los mastocitos intervienen en la destrucción de tejidos liberando un cóctel de diferentes proteasas y mediadores como histamina, proteasas neutras, mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y varias 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 e IFN- $\gamma$ ).

El receptor c-kit también puede ser activado constitutivamente por mutaciones que provocan proliferación celular anormal y desarrollo de enfermedades como mastocitosis (mutación D816V) y diversos cánceres como GIST (c-kit $\Delta$ 27, una supresión yuxtamembrana).

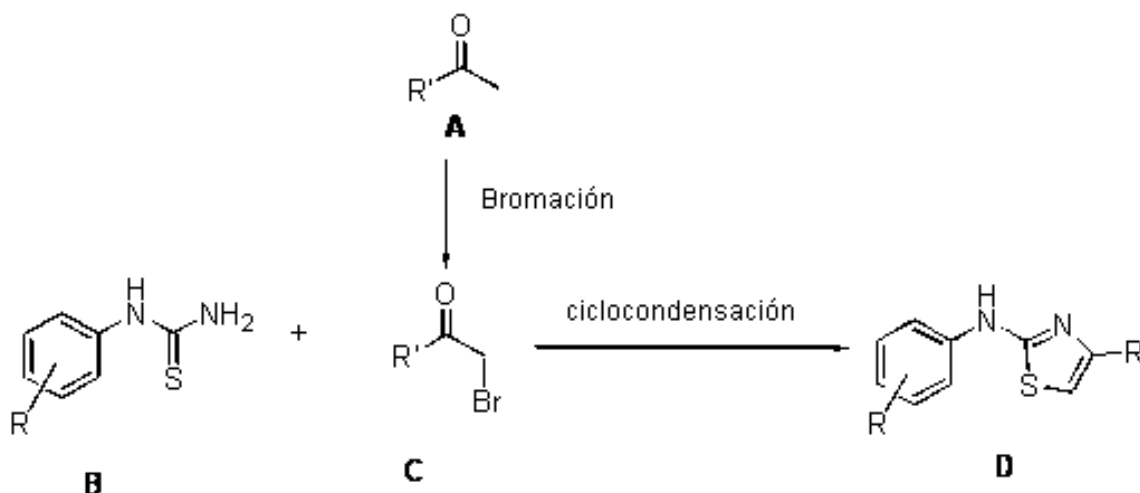
Asimismo, del 60% al 70% de los pacientes que presentan AML (leucemia mieloide aguda) tienen blastocitos que expresan c-kit, el receptor del factor de célula madre (FCM) (Broudy, 1997). El FCM favorece el desarrollo de progenitores hematopoyéticos y actúa como un factor de supervivencia para los blastocitos de la AML. En algunos casos, (1 al 2%) de AML, se ha descrito una mutación en un residuo conservado del dominio quinasa (Kit816) que provoca una activación constitutiva de c-kit (Beghini y otros, 2000; Longley y otros, 2001). Este aumento de función-

mutación (Asp para sustitución de Val/Tir) se ha identificado en líneas celulares de mastocitos leucémicos y en muestras obtenidas de pacientes con mastocitosis (Longley y otros, 1996).

Además, hemos estudiado a unos 300 pacientes afectados de mastocitosis sistémica y hemos demostrado que la mutación Kit816 se expresaba en alrededor del 60% de casos. En este sentido, presentamos el expediente WO 04/076693 que se refiere al tratamiento específico de las diferentes formas de mastocitosis según la presencia o ausencia de la mutación Kit816.

Por lo tanto, recientemente hemos propuesto atacar al c-kit para reducir los mastocitos responsables de esos trastornos. En este sentido descubrimos nuevos inhibidores de c-kit potentes y selectivos que son 2-(3-aminoaril)amino-4-aril-tiazoles que se describen en nuestra Solicitud PCT WO 2004/014903.

La síntesis de 2-amintiazol sustituido se conoce a partir de la documentación existente. En las siguientes publicaciones la síntesis general de estos compuestos se obtiene normalmente utilizando un esquema de dos fases, que incluyen la bromación de las cetonas iniciales (A) (G. Crank y R. Kahn, Austr. J. Chem, 38(3), 447 - 458 (1985) seguida de la ciclocondensación a reflujo de las  $\alpha$ -bromocetonas intermedias (C) con tiourea (B) en etanol o metanol (M. Maziere y otros, Bull. Soc. Chim. France, 1000-1003 (1963); J. D. Spivack U.S., Patente U.S. 3299087).



Esquema I

No obstante, cuando R es un electrón que elimina grupos como la función nitro, el rendimiento de la ciclocondensación no supera el 65% (S. P. Singh y otros, Indian J. Chem. Sect B, 29 (6), 533-538, (1990). Esta desventaja se debe probablemente a la inestabilidad de la nitroariltiourea, que provoca la formación de impurezas y de subproductos altamente reactivos cuando reacciona en presencia de una base.

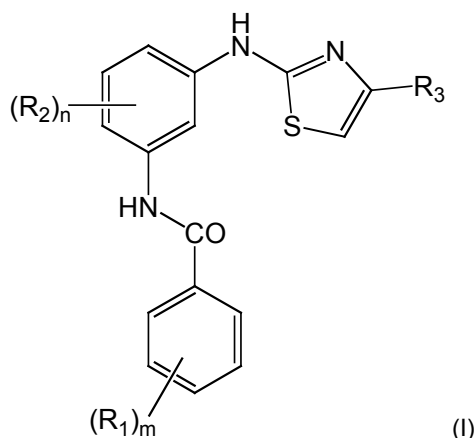
De lo expuesto anteriormente resulta evidente que esta metodología aplicada a la nitroariltiourea tiene desventajas sintéticas relacionadas con una o más de estas características: rendimiento, escalabilidad para síntesis multigramo y purificaciones. Nuestro propósito es elaborar un procedimiento de aplicación industrial en el que se obtengan rendimientos satisfactorios mediante operaciones industriales simples.

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

Además, se obtuvieron tiazoles puros mediante filtración simple después de añadir agua a la mezcla de reacción. Por lo tanto, la presente invención ofrece un nuevo procedimiento industrial para la síntesis de 2-amino(nitroaril)tiazol con buen rendimiento mediante la reacción de una nitroariltiourea acetilada estable con  $\alpha$ -bromocetoarilo en condiciones moderadas.

### Descripción

La invención se refiere a un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula (I):



O de una sal, o de un solvato de la misma, donde

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

R3 es uno de los siguientes:

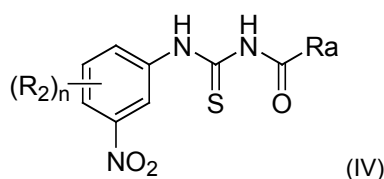
10 (i) un grupo arilo como fenilo o una variante sustituida del mismo que comprende cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;

15 (ii) un grupo heteroarilo como un grupo 2, 3 o 4-piridilo, que adicionalmente puede contener cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

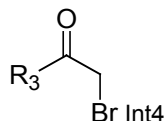
20 (iii) un grupo heterocíclico aromático en anillo de cinco miembros como por ejemplo 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, que puede contener adicionalmente cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

comprendiendo los pasos que consisten en:

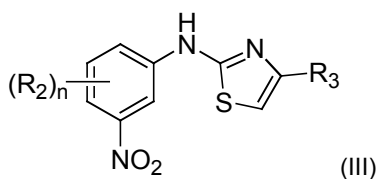
25 a) la ciclación a temperatura ambiente de un compuesto (IV):



30 Con un Int4 intermedio de fórmula:

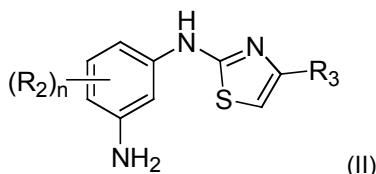


35 Donde Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo sustituido opcionalmente y R2, R3 y n son como se ha descrito anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (III):



Donde R2, R3 y n son como se ha descrito anteriormente;

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

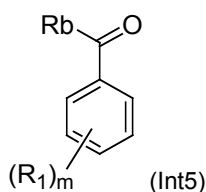


5

Donde R2, R3 y n son como se ha descrito anteriormente;

c) el acoplamiento en un disolvente aprótico de un compuesto de fórmula (II):

10 con un compuesto de fórmula Int5:



15

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

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

20

En otra realización preferente, en el paso c) se añade una solución de 1,0 equivalente de cloruro de acilo (Int 5) a una solución de 0,8 equivalentes del compuesto de fórmula II. Aquí, la reacción se realiza en medio básico y la base puede ser, por ejemplo, trietilamina.

25

En otras realizaciones preferentes, en el paso c) se acopla 1,0 equivalente del compuesto de fórmula II con 1,1 equivalentes de ácido benzoico (Int5). Esta reacción se realiza utilizando un agente activador, como el Reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-Cloro- 1-metilpiridinio).

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

30

En el paso b) del método descrito anteriormente el compuesto de fórmula (II) obtenido mediante reducción del compuesto nitro correspondiente se realiza mediante hidrogenación. La hidrogenación puede efectuarse con un catalizador como níquel Raney y la reacción se realiza en un disolvente polar prótico como metanol o etanol.

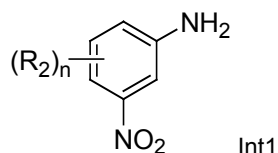
35

En el paso b) la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla mediante filtración.

En otra realización preferente, en el paso a) la ciclación se realiza en medio básico a una temperatura entre 20-30°C. La base puede ser carbonato de potasio y la reacción se efectúa en un disolvente polar prótico como metanol o etanol.

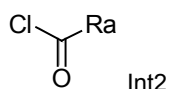
40

El método descrito anteriormente puede incluir además el paso de preparación de un compuesto de fórmula (IV), que comprende la reacción de un Int1 intermedio de fórmula:



45

Con Int2 de fórmula:



E Int3 de fórmula NH<sub>4</sub>SCN,

Donde Ra, R2 y n son como se ha definido anteriormente.

Preferentemente, esta reacción se efectúa en un disolvente aprótico como acetona. Asimismo, la mezcla de reacción se diluye de manera provechosa con agua y el producto precipitado se aísla mediante filtración.

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos utilizados en este documento se definen como se indica a continuación:

Como se utiliza en este documento, el término "grupo arilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilos aptos incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, toliilo, antraceniilo, fluoreniilo, indenilo, azuleniilo y naftiilo, así como fracciones carbocíclicas benzofusionadas como 5,6,7,8-tetrahidronaftiilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o ser sustituido por uno o más sustituyentes.

En una realización, el grupo arilo es un anillo monocíclico, donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, mencionado en este documento como "(C6)arilo".

Como se utiliza en este documento, el término "grupo alquilo" se refiere a una cadena lineal saturada o a un hidrocarburo no cíclico ramificado saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos representativos de cadena lineal saturada incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados 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 ser sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes.

Como se utiliza en este documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a otra fracción mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, isopropoxi, etoxi, ter-butoxi y similares. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes.

Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilo" o similar se refiere a un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros de un anillo de átomos de carbono y uno o más miembros de un anillo de heteroátomos (como, por ejemplo, oxígeno, sulfuro o nitrógeno). Generalmente, un grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 5 miembros de un anillo de heteroátomos y de 1 a aproximadamente 14 miembros de un anillo de átomos de carbono. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furaniilo, 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, indoliziniilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo y benzo(b)tienilo. Un heteroátomo puede ser sustituido por un grupo de protección conocido por los especialistas en la materia, por ejemplo, el hidrógeno presente en un nitrógeno puede ser sustituido por un grupo ter-butoxicarbonilo. Los grupos heteroarilos pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes. Además, los miembros de un anillo de heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden ser oxidados. En una realización, el anillo heteroaromático se selecciona entre anillos heteroarilo monocíclicos de 5-8 miembros. El punto de unión de un anillo heteroaromático o heteroarilo a otro grupo puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo de los anillos heteroaromáticos o heteroarilos.

El término "heterociclo" como se utiliza en este documento se refiere colectivamente a grupos heterocicloalquilo y grupos heteroarilo.

Como se utiliza en este documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o 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 (pero sin limitarse a ellos): piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiopiranilo sulfona, tetrahidrotiopiranilo sulfóxido, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo sulfóxido, tiomorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo-2-uno, tetrahidrotienilo y tetrahidro-1,1-dioxotienilo. Generalmente, los grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 3 a 7 miembros preferentes son aquellos que tienen 5 o 6 átomos en anillo.

Un heteroátomo puede ser sustituido por un grupo de protección conocido por los especialistas en la materia, por ejemplo el hidrógeno presente en un nitrógeno puede ser sustituido por un grupo ter-butoxicarbonilo. Asimismo, los

grupos heterocicloalquilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes. Además, el punto de unión de un anillo heterocíclico a otro grupo puede ser en un átomo de carbono o un heteroátomo de un anillo heterocíclico. En esta definición sólo se consideran isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos.

5 El término "sustituyente" o "sustituido" como se usa en este documento se refiere a que un radical hidrógeno presente en un compuesto o grupo es sustituido por el grupo que se desee que sea esencialmente estable a las condiciones de reacción en una forma no protegida o protegida mediante un grupo de protección. Ejemplos de sustituyentes preferentes son los que se encuentran en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en este documento, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo,; alquenilo; alquinilo; hidroxilo; alcoxi; nitro; tío; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (-O); haloalquilo (p.ej., trifluorometilo); cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo), o arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, 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 dichas fracciones también pueden ser sustituidas opcionalmente por una estructura de anillos fusionados o un puente, por ejemplo -OCH<sub>2</sub>O-.

20 Además, estos sustituyentes pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre dichos grupos. En determinadas realizaciones, el término "sustituyente" o el adjetivo "sustituido" se refiere a un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterocicloalquilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, 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 o 2; R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, en cada caso 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, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos es sustituido opcionalmente por un heterocicloalquilo o sustituido opcionalmente por un heteroarilo; y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> en cada caso 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 heteroaralquilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, el término "sustituyente" o el adjetivo "sustituido" se refiere a un grupo solubilizante.

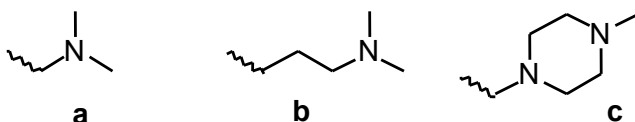
El grupo solubilizante se selecciona entre:

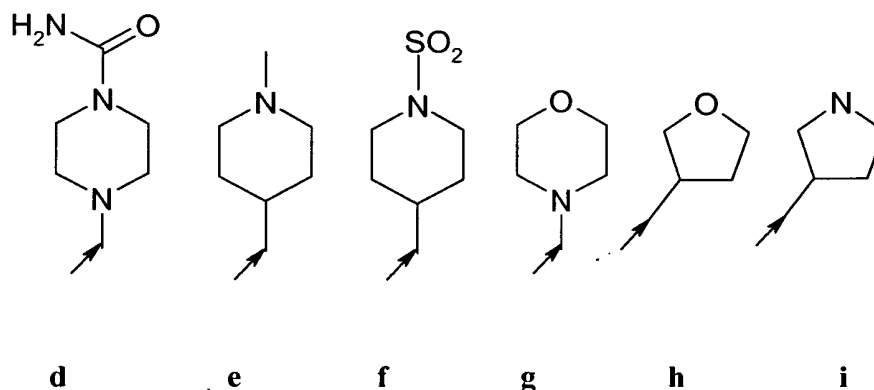
40 - un grupo alquilo sustituido por uno o más heteroátomos como N, O o S, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por un grupo alquilo sustituido independientemente por alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, ciano, o sustituido por cicloheteroalquilo o heteroarilo, o un fosfato, un sulfato o un ácido carboxílico.

45 - un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo que comprende al menos un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno o cuyo grupo es sustituido por al menos un grupo amino o un grupo oxo.

50 - un grupo amino que puede ser un grupo amino cíclico saturado que puede ser sustituido por un grupo compuesto por alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo.

55 - una de las estructuras a) a i) que se muestran a continuación, donde la línea ondulada y la flecha corresponden al punto de unión a la estructura del núcleo de fórmula I.

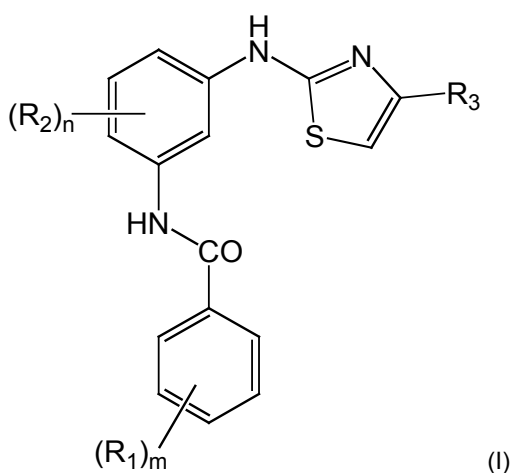




El término "cicloalquilo" se refiere a un radical alquilo cíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo y ciclodecilo. Los grupos cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

El término "halógeno" se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

En una realización específica, la invención presenta un procedimiento para la síntesis de 2-(3-aminoaril)amino-4-aril-tiazoles que tienen fórmula I.



Donde:

R1 y R2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo o cicloalquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y grupo solubilizante.

m es 0-5 y n es 0-4.

R3 es uno de los siguientes:

(i) un grupo arilo como fenilo o una variante sustituida del mismo que comprende cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;

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

(iii) un grupo heterocíclico aromático en anillo de cinco miembros como por ejemplo 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, que adicionalmente puede comprender cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi.



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

5 a) La reacción de nitroanilina (Int1), cloruro de acilo (Int2) y tiocianato amónico (Int3) en un disolvente adecuado para formar (IV), donde:

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

10 R2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y grupo solubilizante.

n es 0-4.

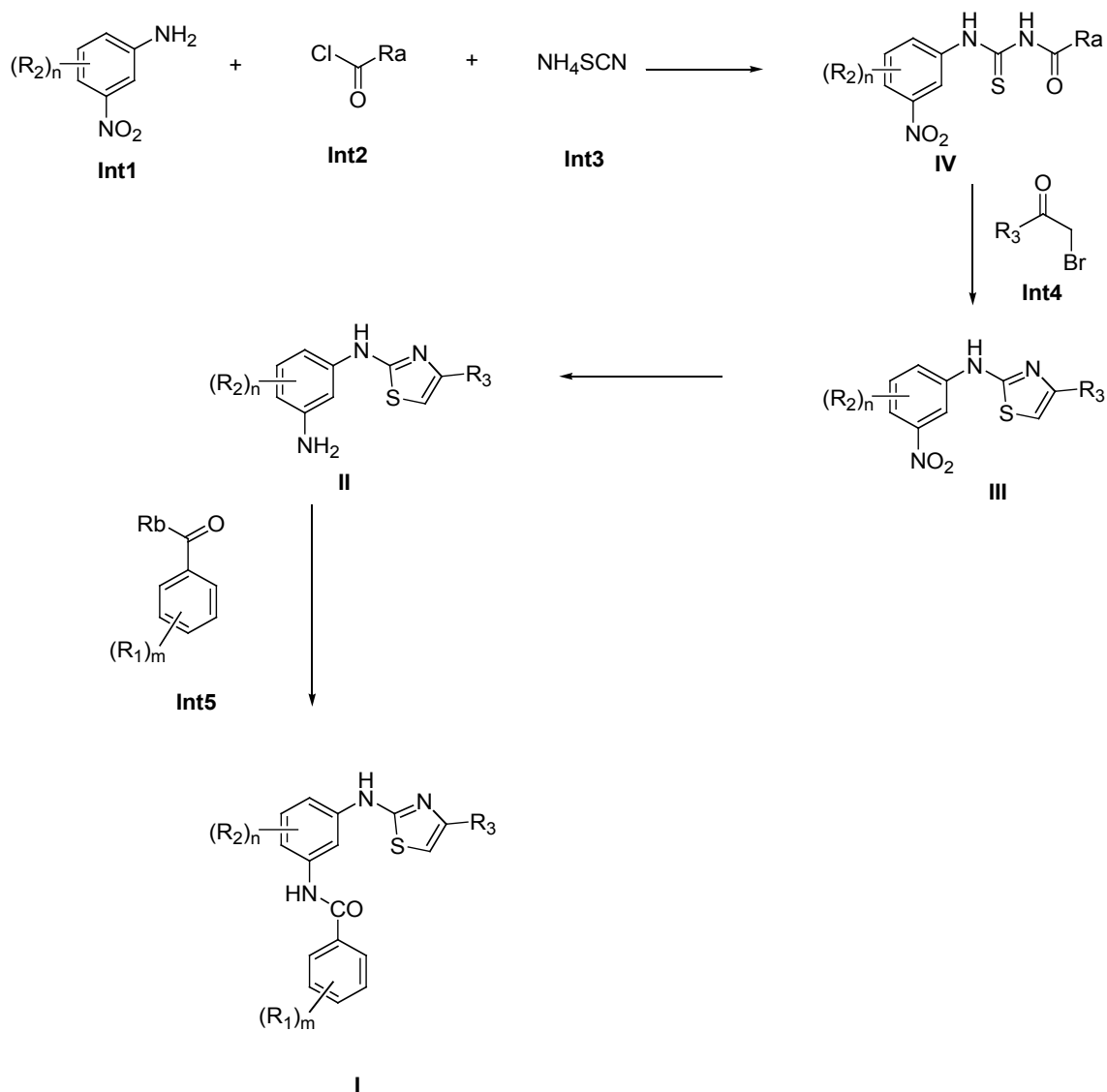
15 b) La reacción de una bromocetona (Int4) con tiourea protegida (IV) en un disolvente adecuado y utilizando bases adecuadas.

20 El sustituyente R3 en (Int4) y en los compuestos (III), (II) y (I) que se muestran a continuación en el Esquema II es uno de los siguientes:

(i) un grupo arilo como fenilo o una variante sustituida del mismo que comprende cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;

25 (ii) un grupo heteroarilo como un grupo 2, 3, o 4-piridilo, que adicionalmente puede comprender cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

30 (iii) un grupo heterocíclico aromático en anillo de cinco miembros, como p.ej. 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5 tiazolilo, que adicionalmente puede comprender cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi.



Esquema II

c) La reducción del grupo nitro de compuesto (III) a la amina (II) correspondiente en un disolvente adecuado.

5

d) La reacción de anilina (II) con (Int5) utilizando el procedimiento de acoplamiento adecuado en un disolvente adecuado. Rb puede ser un grupo hidroxilo, alcoxi o halógeno.

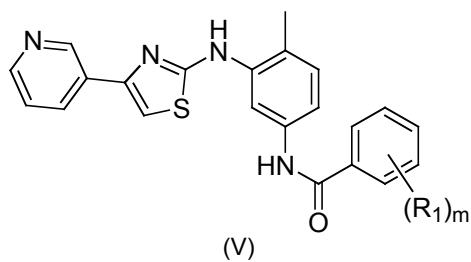
10

R1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y grupo solubilizante.

m es 0-5.

15

En otra realización específica, el método que se muestra en el esquema II se utiliza para sintetizar el compuesto de fórmula V o una sal farmacéutica aceptable del mismo:



Donde:

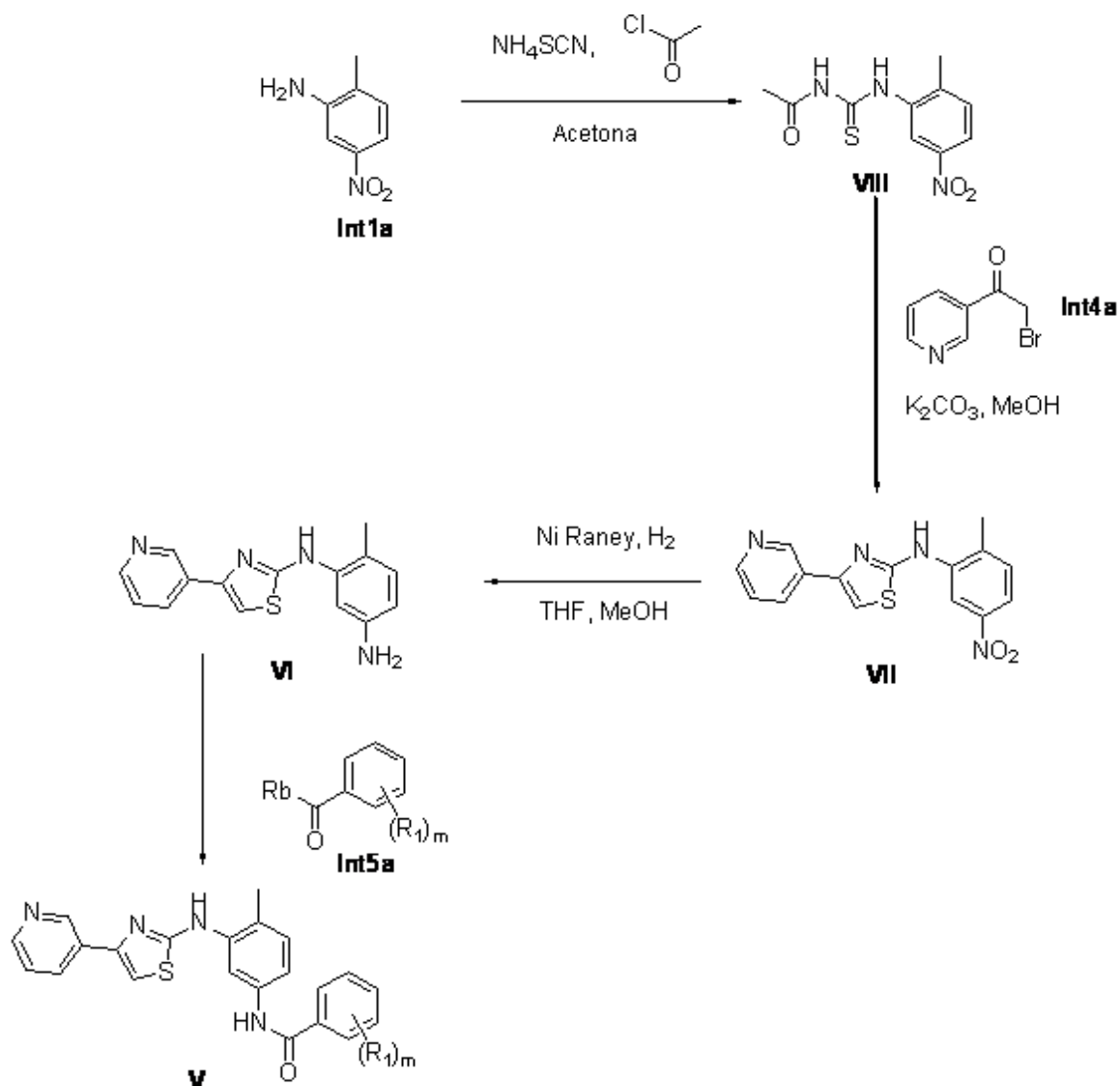
5 R1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y grupo solubilizante.

m es 0-5.

10 El compuesto (VIII) puede prepararse añadiendo nitroanilina (Int1a) a una solución de tiocianato amónico y cloruro de acetilo en un disolvente aprótico, preferentemente acetona.

15 El compuesto (VII) se obtiene mediante la ciclación del compuesto (VIII) con bromocetona (Int4a) en medio básico, preferentemente con carbonato de potasio en un disolvente polar prótico como metanol.

20 El compuesto (VII) se reduce para formar el compuesto (VI). Preferentemente, la reacción de reducción se realiza con un catalizador, como un Níquel Raney reactivado. La reducción puede realizarse en un disolvente polar aprótico o alcohólico, como THF. Según una realización, la reacción se efectúa en presencia de hidrógeno. La reacción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación por transferencia de fase.



Esquema III

El compuesto (V) se obtiene usando diferentes medios:

i) Donde Rb es un grupo alcoxi, el éster (Int5a) se acopla con (VI) utilizando trimetilaluminio como agente de activación en un disolvente aprótico como diclorometano o tolueno.

5 ii) Donde Rb es un halógeno como cloruro, el cloruro de acilo (Int5a) se acopla con (VI) en medio básico usando preferentemente trietilamina en un disolvente aprótico como diclorometano.

10 iii) Donde Rb es un grupo hidroxilo, el ácido carboxílico (Int5a) se acopla con (VI) usando agentes de activación como el Reactivo de Mukaiyama o HOBt/EDCI en un disolvente aprótico, preferentemente DMF.

La invención se explica de manera detallada en los ejemplos que se ofrecen a continuación únicamente a título informativo y, por consiguiente, no deben interpretarse como una limitación del alcance de la misma.

### 15 Ejemplo 1

#### 1-Acetil-3-(2-metil-5-nitrofenil)-tiourea

20 En un reactor, se introdujo tiocianato amónico (25 kg, 328,43 mol), cloruro de acetilo (24 kg, 337,53 mol), acetona (225 L) y 2-metil-5-nitroanilina (Int1) (42 kg, 276,04 mol). La temperatura se mantuvo a  $25 \pm 10^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 4 horas. Se añadió agua (413 L) y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y diisopropiléter. Luego se secó el producto en un desecador de bandejas a  $45\text{-}50^\circ\text{C}$ . Rendimiento = 84%.

25  $^1\text{H}$  NMR (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 (ES $^+$ )  $m/z$  = 254,1 (M+H) $^+$ ; (ES $^-$ )  $m/z$  = 252,3 (M-H) $^-$ .

Mp =  $205^\circ\text{C}$ .

### 30 Ejemplo 2

#### (2-Metil-5-nitrofenil)-(4-piridina-3-il-tiazol-2-il)-amina

35 En un reactor, se introdujo metanol (1.120 L), carbonato de potasio (287 kg, 2.076,70 mol) y 1-acetil-3-(2-metil-5-nitrofenil)-tiourea (67 kg, 264,53 mol). Luego se añadió 2-bromo-1-piridina-3-il-etanona (Int4) (52 kg, 259,96 mol) y la temperatura se mantuvo a  $25\text{-}30^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Se añadió agua (692 L) a la mezcla de reacción, se filtró el precipitado y se lavó con agua y diisopropiléter. Después se secó el producto en un desecador de bandejas a  $45\text{-}50^\circ\text{C}$ .

40 Rendimiento = 95%.

45  $^1\text{H}$  NMR (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 (ES $^+$ )  $m/z$  = 313,1 (M+H) $^+$ ; (ES $^-$ )  $m/z$  = 311,3 (M-H) $^-$ .

Mp =  $225^\circ\text{C}$ .

### 50 Ejemplo 3

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

55 En un reactor, se calentó a  $40\text{-}45^\circ\text{C}$  una mezcla de (2-metil-5-nitrofenil)-(4-piridina-3-il-tiazol-2-il)-amina (40 kg, 128,06 mol), Níquel Raney (2,7 kg, 46,00 mol) y metanol (600 L) y se hidrogenó bajo presión de hidrógeno ( $5\text{ kg/cm}^2$ ) durante 2 horas. Se filtró y se concentró la mezcla de reacción. Se añadió agua al residuo sometido a agitación. Después se filtró el producto y se secó en un desecador de bandejas a  $45\text{-}50^\circ\text{C}$ .

60 Rendimiento = 95%.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 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).

65 MS (ES $^+$ )  $m/z$  = 283,1 (M+H) $^+$ ; (ES $^-$ )  $m/z$  = 281,4.

Mp = 136°C.

#### Ejemplo 4

##### 5 Derivado del N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

##### Método A

10 En un reactor y sometido a baja presión de nitrógeno, se añadió 4-Metil-N3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (95 g, 336,45 mmol) y diclorometano (2 L). A esta suspensión enfriada a una temperatura de 5°C se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio 2M en n-hexano (588 ml). La mezcla de reacción se llevó progresivamente a 15°C y se mantuvo 2 horas sometida a agitación. Se añadió éster metílico del ácido 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)benzoico (100 g, 402,71 mmol) en diclorometano (200 ml) durante 10 minutos. Después de agitarla durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió gota a gota mediante una cánula a un reactor conteniendo 2N NaOH (2,1 L) enfriado a 5°C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se filtró el precipitado a través de Celite. Se extrajo la solución con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y se saturó con solución de cloruro sódico, 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 obtener 130,7 g (78%) de un polvo de color beige.

##### Método B

##### Preparación de cloruro de acilo

25 A una mezcla de diclorhidrato del ácido 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-benzoico (1,0 eq), diclorometano (7 vol) y trietilamina (2,15 eq) se le añadió 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 de acilo con aminotiazol

30 En una suspensión enfriada (0-5°C) de 4-Metil-N3-(4-piridina-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 de acilo (preparada anteriormente) se mantuvo a una temperatura inferior a 5°C. La mezcla de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. A la mezcla de reacción se añadieron metanol (2 vol) y agua (5 vol) y se agitó. Después de la separación de las capas se añadió metanol (2 vol), diclorometano (5 vol) y solución de hidróxido sódico (acuosa al 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 se saturó con una solución de cloruro sódico. La capa orgánica se concentró, se añadió etanol (2 vol) y se agitó. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió etanol y se agitó. El producto se filtró y se secó a 50-55°C en un desecador de bandejas al vacío.

40 Rendimiento = 65-75%.

##### Método C

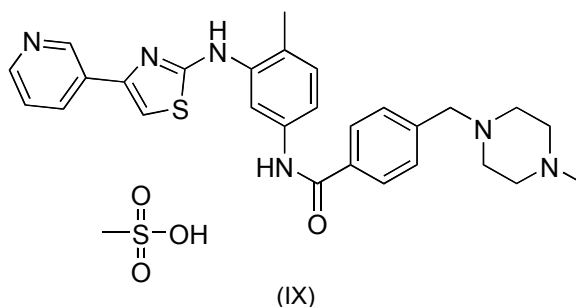
45 A una solución de 4-metil-N3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (1,0 eq) en DMF (20 vol) se añadieron sucesivamente trietilamina (5 eq), 2-cloro-1-yoduro de metilpiridinio (2 eq) y ácido 4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzoico (2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. Luego, se diluyó la mezcla en éter dietílico y se lavó con agua y se saturó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando una elución de EtOAc al 100% para obtener un sólido amarillo.

50 Rendimiento = 51%.

55 <sup>1</sup>H NMR (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 (1H, s); 7,85 (2H, d, J = 8,3Hz); 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>.

60 En un aspecto adicional, el procedimiento actual conduce a un polimorfo específico de la sal del ácido metanosulfónico de 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-Metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida de fórmula (IX).



5 A continuación se describe la forma polimorfa de (IX) que presenta las propiedades más ventajosas en cuanto a procesabilidad, almacenamiento y formulación. Por ejemplo, esta forma se mantiene seca a una humedad relativa del 80% y termodinámicamente estable a temperaturas inferiores a 200°C.

10 El polimorfo de esta forma se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que se ilustra en la FIG. 1, comprendiendo 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 y 30.073 grados  $2\theta$  y se caracteriza también por una calorimetría diferencial de barrido (DSC) que se ilustra en la FIG. II, que presenta un único valor máximo a aproximadamente  $237,49 \pm 0,3^\circ\text{C}$ .

15 El patrón de difracción de rayos X se mide utilizando un AXS Bruker (aumento D8). La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se mide utilizando un Perking Elmer Precisely (DSC Diamante).

20 Esta forma polimorfa puede obtenerse mediante tratamiento de la 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida con 1,0 a 1,2 equivalentes de ácido metanosulfónico a una temperatura adecuada, preferentemente entre 20-80°C.

La reacción se efectúa en un disolvente adecuado, especialmente un disolvente polar como metanol o etanol, una cetona como acetona, o un éter como dietiléter o dioxano, o una mezcla de los mismos.

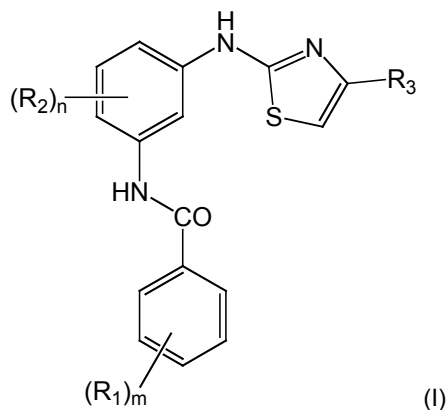
25 Esta invención se explica en el ejemplo que se ofrece a continuación únicamente a título ilustrativo y que, por lo tanto, no debe interpretarse como una limitación del alcance de la misma.

30 Preparación de la forma polimorfa anteriormente mencionada de 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida metanesulfonato.

Se disolvió 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida (1,0 eq) en etanol (4,5 vol) a 65-70°C. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (1,0 eq) a la misma temperatura. Se enfrió la mezcla a 25-30°C y se mantuvo durante 6 horas. El producto se filtró y se secó en un desecador de bandejas al vacío a 55-60°C. Rendimiento = 85-90%. Punto inicial de fusión Smp = 236°C.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I:



5 O una sal o un solvato de la misma, donde:

R1 y R2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidrógeno, halógeno, alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente por un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, dialquilamino y un grupo solubilizante, m es 0-5 y n es 0-4,

10

donde el grupo solubilizante se selecciona entre:

- un grupo alquilo sustituido por uno o más heteroátomos como N, O o S, cada uno de ellos sustituido opcionalmente por un grupo alquilo sustituido independiente por alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, ciano, o sustituido por cicloheteroalquilo o heteroarilo, o un fosfato, un sulfato o un ácido carboxílico;

15

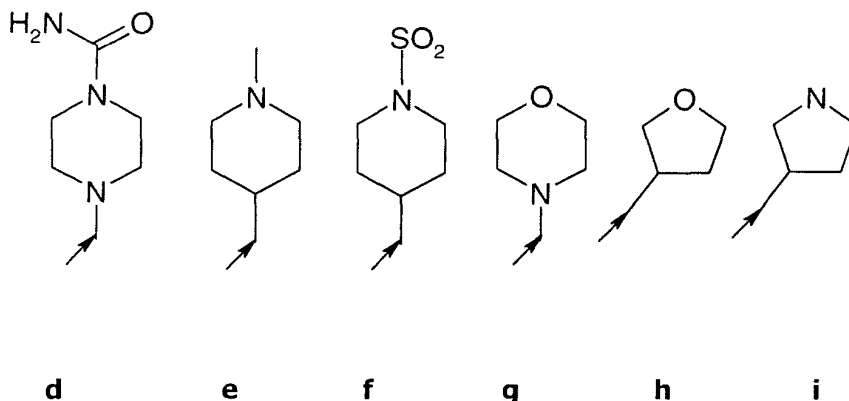
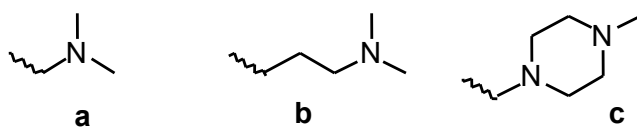
- un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo que comprende al menos un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno, o dicho grupo es sustituido al menos por un grupo amino o un grupo oxo;

20

- un grupo amino que puede ser un grupo amino cíclico saturado que puede ser sustituido por un grupo compuesto por alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

25

- una de las estructuras a) a i) que se muestran a continuación, donde la línea ondulada y la flecha corresponden al punto de unión a la estructura del núcleo de fórmula I:



30

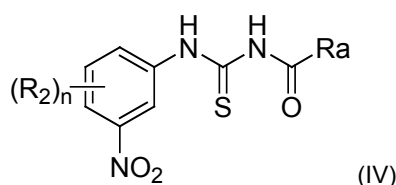
R3 es uno de los siguientes:

(i) un grupo arilo como fenilo o una variante sustituida del mismo que comprende cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes como grupos halógeno o alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;

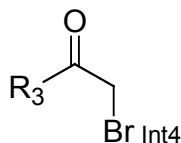
(ii) un grupo heteroarilo como un grupo 2, 3 o 4-piridilo, que adicionalmente puede comprender cualquier combinación de uno o más sustituyentes como grupos halógeno o alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;

(iii) un grupo heterocíclico aromático en anillo de cinco miembros como por ejemplo 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, que adicionalmente puede comprender cualquier combinación de uno o más sustituyentes como un grupo halógeno o alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi; que comprende los pasos consistentes en:

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

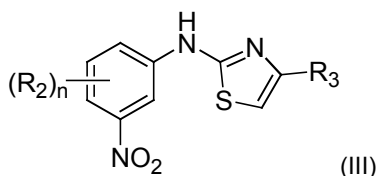


Con un Int4 intermedio de fórmula:



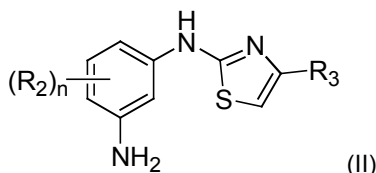
Donde Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo opcionalmente sustituido, y R2, R3 y n son como se ha descrito anteriormente,

para formar un compuesto de fórmula (III):



Donde R2, R3 y n son como se ha descrito anteriormente;

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

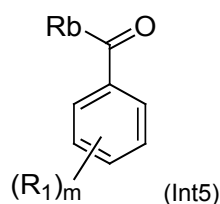


Donde R2, R3 y n son como se ha descrito anteriormente;

c) el acoplamiento en un disolvente aprótico de un compuesto de fórmula (II):

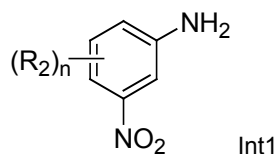
con un compuesto de fórmula Int5



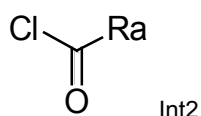


Donde Rb es un grupo hidróxilo, alcoxi o halógeno y R1 y m son como se ha descrito anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I).

- 5
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 añade a una solución de 1,0 equivalente de éster(Int5).
- 10
3. El método de la reivindicación 2, donde el ácido de Lewis es trimetilaluminio.
4. El método de la reivindicación 1, donde en el paso c) se añade una solución de 1,0 equivalente de cloruro de acilo (Int5) a una solución de 0,8 equivalentes del compuesto de fórmula (II).
- 15
5. El método de la reivindicación 4, donde la reacción se realiza en medio básico.
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 acopla 1,0 equivalentes del compuesto de fórmula (II) con 1,1 equivalentes de ácido benzoico (Int5).
- 20
8. El método de la reivindicación 7, donde la reacción se realiza utilizando un agente activador.
9. El método de la reivindicación 8, donde el agente activador es el Reactivo de Mukaiyama (2-Cloro-1-yoduro de metilpiridinio).
- 25
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso a) la reacción de mezcla se diluye con agua y el producto precipitado se aísla mediante filtración.
11. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde en el paso b) el compuesto de fórmula (II) obtenido por reducción del compuesto nitro correspondiente se realiza mediante hidrogenación.
- 30
12. El método de la reivindicación 11, donde la hidrogenación se realiza con un catalizador.
13. El método de la reivindicación 12, donde el catalizador es Níquel Raney.
- 35
14. El método de la reivindicación 11, donde la reacción se realiza en un disolvente polar prótico.
15. El procedimiento 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 mediante filtración.
- 40
16. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde en el paso a) la ciclación se realiza en medio básico a una temperatura comprendida entre 20-30°C.
17. El método de la reivindicación 16, donde la base es carbonato de potasio.
- 45
18. El método de la reivindicación 16, donde la reacción se realiza en un disolvente polar prótico.
19. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que incluye además el paso de preparación de un compuesto de fórmula (IV), que comprende la reacción de un Int1 intermedio de fórmula:
- 50



Con Int2 de fórmula:



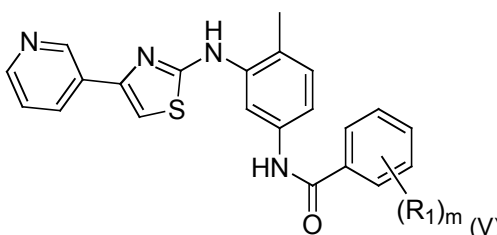
E Int3 de fórmula  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,

5 Donde Ra, R2 y n son como se ha definido anteriormente.

20. El método de la reivindicación 19, donde la reacción se realiza en un disolvente aprótico.

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

22. El método de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 21, donde el compuesto de fórmula (I) se define mediante la fórmula (V), o una sal farmacéutica aceptable del mismo:



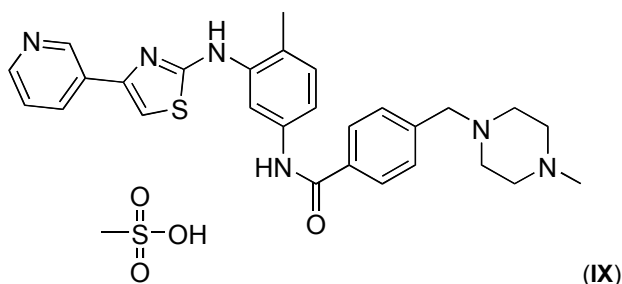
15 Donde:

20 R1 se selecciona independientemente entre un grupo hidrógeno, halógeno, alquilo o cicloalquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino, m es 0-5.

23. El método de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 22, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo es sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por: halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; alqueno; alquino; hidroxilo; alcoxi; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (-O); haloalquilo (p.ej., trifluorometilo); cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo), arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario);  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{CONH}_2$ ;  $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ ;  $\text{NH}_2$ ;  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;  $\text{OCHF}_2$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{OCF}_3$ ; y dichas fracciones también pueden ser opcionalmente sustituidas por una estructura o puente fusionado en anillo, por ejemplo - $\text{OCH}_2\text{O}$ -.

35 24. El método de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 21, donde dicho compuesto de fórmula (I) es 4-(4-Metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil] -benzamida, o una sal farmacéutica aceptable del mismo.

40 25. El método de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 21, donde dicho compuesto de fórmula (I) se define mediante la fórmula (IX):



45 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos característicos de 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 y 30.073 grados  $\theta$ .

