

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 644**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/42** (2006.01)

**C07D 231/38** (2006.01)

**C07D 417/10** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2004 E 04818403 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1687285**

54 Título: **Derivados de tiazol y pirazol como inhibidores de cinasa Flt-3**

30 Prioridad:

**14.11.2003 GB 0326601**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.06.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse, 35  
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**BOLD, GUIDO;  
FLOERSHEIMER, ANDREAS;  
FURET, PASCAL;  
GUAGNANO, VITO;  
MASUYA, KEIICHI;  
VAUPEL, ANDREA y  
SCHOEPFER, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 469 644 T3**

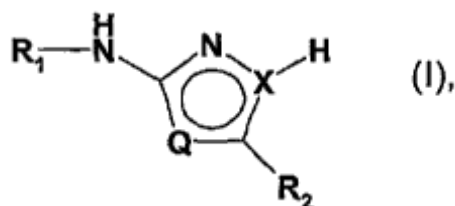
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de tiazol y pirazol como inhibidores de cinasa Flt-3

5 La invención se refiere a derivados de tiazol y pirazol y a procedimientos para la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados y al uso de tales derivados para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento especialmente de una enfermedad proliferativa, tal como una enfermedad tumoral, en particular enfermedades tales que responden a una inhibición de la cinasa Flt-3.

La invención se refiere a derivados de tiazol y pirazol de tal como se muestra a modo de ejemplo en el presente documento como una sal de dichos compuestos, que comparten la siguiente la fórmula general:



10 en la que

Q es S y X es C, o

Q es CH y X es N;

R<sub>1</sub> es fenilo no sustituido o sustituido; y

R<sub>2</sub> es arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido.

15 Los términos generales usados anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, tienen preferiblemente, dentro de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

“Compuestos de fórmula (I)” significa los compuestos facilitados a modo de ejemplo en el presente documento.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esta pretende significar también un único compuesto, sal, o similar.

20 Cuando se mencionan compuestos de fórmula I que pueden formar tautómeros, esto significa que incluyen también a los tautómeros de tales compuestos de fórmula I.

25 En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, debe entenderse que cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, también se refiere a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Las sales son preferiblemente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, si llevan grupos formadores de sal.

30 Los grupos formadores de sal son grupos o radicales que tienen propiedades ácidas o básicas. Los compuestos que tienen al menos un grupo básico o al menos un radical básico, por ejemplo amino, un grupo amino secundario que no forme un enlace peptídico o un radical piridilo, pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo ácidos mono o dicarboxílicos alifáticos, tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido oxálico, o aminoácidos, tales como arginina o lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido 2-fenoxi-benzoico, ácido 2-acetoxi-benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácidos carboxílicos aromáticos-alifáticos, tales como ácido mandélico o ácido cinámico, ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tales como ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácido metan, etan, o 2-hidroxietanosulfónico, o ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido benceno, p-

tolueno o naftaleno-2-sulfónico. Cuando están presentes varios grupos básicos, pueden formarse sales de adición de mono o poliácido.

5 Los compuestos que tienen grupos ácidos, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo fenólico, pueden formar sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoníaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetil-piperazina. Son posibles mezclas de sales.

Los compuestos que tienen grupos tanto ácidos como básicos, pueden formar sales internas.

10 Para los fines de aislamiento o purificación, así como en el caso de los compuestos que se usan además como productos intermedios, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo los picratos. Sin embargo, para fines terapéuticos, solamente pueden utilizarse sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, y por tanto se prefieren estas sales.

15 Los átomos de carbono asimétricos de un compuesto de fórmula I que están opcionalmente presentes, pueden existir en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la forma cis (=Z-) o trans (=E-). Por tanto, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o preferiblemente como isómeros puros.

20 El sufijo "inferior" indica un radical que tiene de 1 hasta, e incluyendo, un máximo de 7, especialmente de 1 hasta, e incluyendo, un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados, con ramificación individual o múltiple. Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo.

Halo/halógeno es preferiblemente yodo, bromo, cloro o fluoro, especialmente fluoro, cloro o bromo.

Los compuestos de fórmula I tienen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, en particular de las enfermedades dependientes de la proteína tirosina cinasa y especialmente dependientes de Flt-3.

25 La eficacia de los compuestos de fórmula I como inhibidores de la actividad de la proteína tirosina cinasa Flt-3, puede demostrarse tal como sigue:

30 Se usa el vector donador de baculovirus pFbacG01 (GIBCO) para generar un baculovirus recombinante que expresa la región de aminoácido de los aminoácidos 563-993 del dominio de cinasa citoplasmático de la Flt-3 humana. La secuencia de codificación para el dominio citoplasmático de Flt-3 se amplifica mediante PCR a partir de bibliotecas de ADN-c humanas (Clontech). Los fragmentos de ADN amplificados y el vector pFbacG01 se hacen compatibles para el ligamiento mediante digestión con BamH1 y HindIII. El ligamiento de estos fragmentos de ADN da como resultado el plásmido donador de baculovirus Flt-3(1.1). La producción de los virus, la expresión de las proteínas en células Sf9, y la purificación de las proteínas fusionadas con GST, se llevan a cabo tal como sigue:

35 *Producción de virus:* El vector de transferencia (pFbacG01-Flt-3) que contiene el dominio de cinasa Flt-3 se transfecta en la línea celular DH10Bac (GIBCO) y se siembran en placa las células transfectadas sobre placas de agar selectivo. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (portado por la bacteria) son azules. Se recogen colonias blancas individuales y se aísla el ADN viral (bácmido) a partir de las bacterias mediante procedimientos de purificación de plásmidos convencionales. Luego se transfectan las células Sf9 o Sf21 (Colección americana de de cultivos tipo) en matraces con el ADN viral utilizando el reactivo Cellfectin.

40 *Expresión de proteína en células Sf9:* Se recoge medio que contiene virus a partir del cultivo celular transfectado y se usa para la infección para aumentar su titulación. Se usa el medio que contiene virus obtenido tras dos rondas de infección para la expresión de proteína a gran escala. Para la expresión de proteína a gran escala, se siembran placas de cultivo tisular redondas de 100 cm<sup>2</sup> con 5 x 10<sup>7</sup> células/placa, y se infectan con 1 ml de medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOI). Tras 3 días, se raspan las células de la placa y se centrifugan a 500 rpm durante 5 minutos. Se vuelven a suspender los sedimentos celulares de 10-20 placas de 100 cm<sup>2</sup> en 50 ml de tampón de lisis congelado (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1%, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Se agitan las células sobre hielo durante 15 min y luego se centrifugan a 5.000 rpm durante 20 minutos.

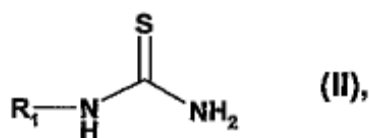
50 *Purificación de proteínas marcadas con GST:* Se carga el lisado celular centrifugado sobre una columna de 2 ml de glutatión-Sepharose (Pharmacia), y se lava tres veces con 10 ml de Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Luego se eluye la proteína marcada con GST mediante 10 aplicaciones (de 1 ml cada una) de Tris-HCl 25 mM, pH de 7,5, glutatión reducido 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% y se almacena a -70°C.

*Medición de la actividad enzimática:* Se llevan a cabo ensayos de proteína tirosina cinasa con GST-Flt-3 purificada, en un volumen final de 30 l conteniendo 200-1.800 ng de proteína enzimática (dependiendo de la actividad específica), Tris-HCl 20 mM, pH 7,6, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 10 μM, poli-(Glu,Tyr) 4:1, 3 μg/ml, DMSO al 1%, ATP 8,0 μM y [<sup>33</sup>P]ATP 0,1 μCi. La actividad se somete a ensayo en presencia o en ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de <sup>33</sup>P del [<sup>33</sup>P]ATP en el sustrato de poli-(Glu,Tyr). El ensayo (30 μl) se lleva a cabo en placas de 96 pocillos a temperatura ambiental durante 20 min y se termina mediante la adición de 20 μl de EDTA 125 mM. Posteriormente, se transfieren 40 μl de la mezcla de reacción a una membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EE.UU) empapada previamente durante 5 min con metanol, aclarada con agua, luego empapada durante 5 minutos con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,5% y montada sobre un colector a vacío con la fuente de vacío desconectada. Tras colocar todas las muestras se conecta el vacío y se aclara cada pocillo con 200 μl de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,5%. Se retiran las membranas y se lavan 4 veces en un agitador con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 1,0%, y una vez con etanol. Se cuentan las membranas después de secarse a temperatura ambiental, de montarse en un marco de 96 pocillos Packard TopCount, y de la adición de 10 μl/pocillo de Microscint TM (Packard). Se calculan los valores de CI<sub>50</sub> mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto por duplicado, en cuatro concentraciones (habitualmente, 0,01, 0,1, 1 y 10 μM). Una unidad de actividad proteína cinasa se define como 1 nmol de <sup>33</sup>P transferido desde el [<sup>33</sup>P]ATP hasta la proteína sustrato por minuto por mg de proteína a 37°C. Los compuestos de fórmula I muestran aquí valores de CI<sub>50</sub> en el intervalo de entre 0,005 y 1 μM, especialmente de entre 0,01 y 0,5 μM, lo más especialmente de entre 0,01 y 0;1 μM.

La Flt-3 (tirosina cinasa similar a FMD) se expresa especialmente en las células progenitoras hematopoyéticas y en los progenitores de las series linfoides y mieloides. Se ha documentado la expresión aberrante del gen de Flt-3 en leucemias tanto de adultos como de niños, incluyendo LMA (leucemia mielógena aguda), LMA con mielodisplasia de tres linajes (LMA/TMDS), LLA (leucemia linfoblástica aguda), LMC (leucemia mielógena crónica) y síndrome mielodisplásico (SMD), que, por tanto son las enfermedades preferidas que van a tratarse con los compuestos de fórmula I. Se han encontrado mutaciones activadoras en Flt-3 en de aproximadamente el 25 al 30% de los pacientes con LMA. Por tanto, existe una evidencia acumulativa del papel de Flt-3 en las leucemias humanas y los compuestos de fórmula I como inhibidores de Flt-3 son especialmente útiles en la terapia de este tipo de enfermedades (véase Tse *et al.*, *Leukemia* 15(7), 1001-1010 (2001); Tomoki *et al.*, *Cancer Chemother.Pharmacol.* 48 (Supl. 1), S27-S30 (2001); Birkenkamp *et al.*, *Leukemia* 15(12), 1923-1921 (2001); Kelly *et al.*, *Neoplasia* 99(1), 310-318 (2002)).

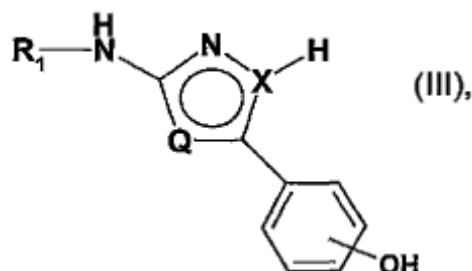
Los compuestos de fórmula I o sales de los mismos se preparan según los procedimientos conocidos *per se*, aunque no se han descrito previamente para la fabricación de los compuestos de fórmula I, especialmente por medio de los que:

(a) con el fin de preparar un compuesto de fórmula I, en la que Q es S y X es C, un compuesto de fórmula II:



en la que R<sub>1</sub> es tal como se define para un compuesto de fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>-CH(Hal)-C(=O)-H, en la que Hal es halo y R<sub>2</sub> es tal como se define para un compuesto de fórmula I;

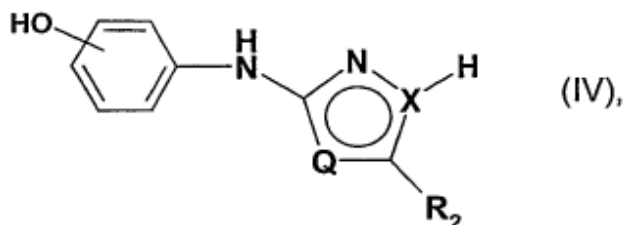
(b) con el fin de preparar un compuesto de fórmula I, en la que R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con alcoxilo inferior no sustituido o sustituido, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente, un compuesto de fórmula III:



en la que R<sub>1</sub>, Q y X tienen los significados definidos para un compuesto de fórmula I, y el anillo de fenilo del compuesto de fórmula III, además del grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente, se hace

reaccionar con halo-alquilo inferior, en el que el resto alquilo inferior está opcionalmente sustituida;

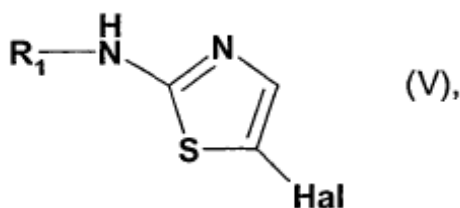
(c) con el fin de preparar un compuesto de fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con alcoxilo inferior no sustituido o sustituido, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente, un compuesto de fórmula IV:



5

en la que R<sub>2</sub>, Q y X tienen los significados definidos para un compuesto de fórmula I, y el anillo de fenilo del compuesto de fórmula III, además del grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente, se hace reaccionar con halo-alquilo inferior, en donde el resto alquilo inferior está opcionalmente sustituida;

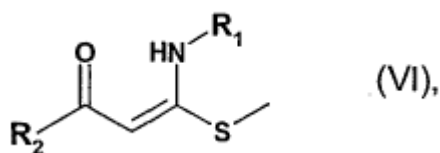
(d) con el fin de preparar un compuesto de fórmula I, en la que Q es S y X es C, un compuesto de fórmula V:



10

en la que Hal es halógeno, y R<sub>1</sub> es tal como se define para un compuesto de fórmula I, se hace reaccionar con R<sub>2</sub>-B(OH)<sub>2</sub>, en donde R<sub>2</sub> es tal como se define para un compuesto de fórmula I; o

(e) con el fin de preparar un compuesto de fórmula I, en la que Q es CH y X es N, un compuesto de fórmula VI:



15 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados definidos para un compuesto de fórmula I, se hace reaccionar con hidrazina;

en la que los grupos funcionales que están presentes en los compuestos de partida de los procedimientos de (a) a (e) y no se pretende que participen en la reacción, están presentes en una forma protegida si es necesario, y se escinden los grupos protectores que están presentes, en los que dichos compuestos de partida también pueden existir en forma de sales siempre que esté presente un grupo formador de sal y de que sea posible una reacción en forma de sal;

20

y, si así se desea, un compuesto de fórmula I obtenido de esta manera se convierte en otro compuesto de fórmula I; un compuesto libre de fórmula I se convierte en una sal; una sal obtenida de un compuesto de fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal; y/o una mezcla de compuestos isoméricos de fórmula I se separa en los isómeros individuales.

25 Descripción de las variantes del procedimiento.

Con respecto al procedimiento (a):

La reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>-CH(Hal)-C(=O)-H, preferiblemente tiene

lugar en un disolvente inerte adecuado, especialmente acetonitrilo, a temperaturas elevadas, preferiblemente por encima de 50°C. En un compuesto de fórmula  $R_2-CH(Hal)-C(=O)-H$ , Hal es preferiblemente bromo.

Con respecto a los procedimientos (b) y (c):

- 5 La reacción entre un compuesto de fórmula III o IV y halo-alquilo inferior, en el que el resto alquilo inferior está opcionalmente sustituido, preferiblemente tiene lugar en un disolvente inerte adecuado, especialmente alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, preferiblemente 1-butanol, en presencia de una base, preferiblemente una base fuerte, especialmente un alcoholato de metal tal como terc-butóxido de sodio, a temperaturas elevadas, preferiblemente a alrededor de 100°C.

Con respecto al procedimiento (d):

- 10 La reacción entre un compuesto de fórmula V y un compuesto de fórmula  $R_2-B(OH)_2$ , preferiblemente tiene lugar en un disolvente adecuado, preferiblemente tolueno, en presencia de una base, tal como  $Na_2CO_3$ , y un catalizador tal como  $Pd(PPh_3)_4$ , y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. En un compuesto de fórmula V, Hal es preferiblemente bromo.

Con respecto al procedimiento (e):

- 15 La reacción entre un compuesto de fórmula VI e hidrazina, preferiblemente tiene lugar en un disolvente inerte adecuado, especialmente alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, preferiblemente etanol, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, a temperaturas elevadas, preferiblemente a alrededor de 80°C.

#### Etapas adicionales del procedimiento.

- 20 En las etapas adicionales del procedimiento, llevadas a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben participar en la reacción, pueden estar presentes en forma desprotegida o pueden protegerse, por ejemplo, mediante uno o más grupos protectores. Luego los grupos protectores se eliminan total o parcialmente según uno de los métodos conocidos.

- 25 Los grupos protectores, y la manera en la que se introducen y eliminan, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, Nueva York 1973, y en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974, y en Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York 1981. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente, es decir, sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas, por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o de manera alternativa en condiciones fisiológicas.

- 30 Sin embargo, los productos finales de fórmula I también pueden contener sustituyentes que también pueden usarse como grupos protectores en los materiales de partida para la preparación de otros productos finales de fórmula I. Por tanto, dentro del alcance de este texto, sólo un grupo que puede eliminarse fácilmente que no sea un constituyente del producto final deseado particular de fórmula I se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario.

#### Condiciones generales del procedimiento.

- 35 Todas las etapas del procedimiento descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, preferiblemente en aquéllas mencionadas específicamente, en ausencia o habitualmente en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente aquéllos que son inertes para los reactivos usados y que puedan disolverlos, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación, o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, normalmente intercambiadores de cationes, por ejemplo en forma de  $H^+$ , dependiendo del tipo de reacción y/o de reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de desde -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo a de -80°C a -60°C, a TA, a de -20°C a 40°C, a de 0°C a 100°C o en el punto de ebullición del disolvente usado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, si es necesario bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón o nitrógeno.

- 45 La invención también se refiere a las realizaciones del procedimiento en las que se empieza a partir de un compuesto que puede obtenerse en cualquier etapa como producto intermedio y se llevan a cabo las etapas faltantes, o se interrumpe el procedimiento en cualquier etapa, o se forma un material de partida en las condiciones de reacción, o se usa este material de partida en forma de un derivado o una sal de reactivo, o se produce un compuesto que puede obtenerse por medio del procedimiento según la invención en esas condiciones del procedimiento, y además se procesa dicho compuesto *in situ*. En la realización preferida, se empieza a partir de los materiales de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente en el presente documento como

preferidos.

En la realización preferida, se prepara un compuesto de fórmula I según los procedimientos y etapas de procedimiento definidos en los ejemplos.

5 Los compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización (presentes como solvatos).

#### Materiales de partida

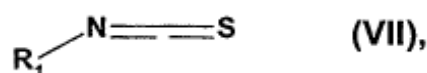
10 Los nuevos materiales de partida y/o productos intermedios, así como los procedimientos para la preparación de los mismos, de la misma manera son el objeto de esta invención. En la realización preferida, se utilizan tales materiales de partida, y se seleccionan las condiciones de reacción de tal manera que se haga posible que se obtengan los compuestos preferidos.

Los materiales de partida usados en los procedimientos descritos anteriormente son conocidos, pueden prepararse según los procedimientos conocidos, o pueden obtenerse comercialmente; en particular, pueden prepararse empleando los procedimientos descritos en los ejemplos.

15 En la preparación de los materiales de partida, si es necesario, deben protegerse los grupos funcionales existentes que no participan en la reacción. Los grupos protectores preferidos, su introducción y su eliminación, se describen anteriormente o en los ejemplos. En lugar de los materiales de partida y transitorios respectivos, también pueden usarse sales de los mismos para la reacción, siempre que estén presentes grupos formadores de sal y que también sea posible la reacción con una sal. Cuando se usa el término "materiales de partida" anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, siempre se incluyen las sales de los mismos, hasta donde sea razonable y posible.

20

Un compuesto de fórmula II puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII

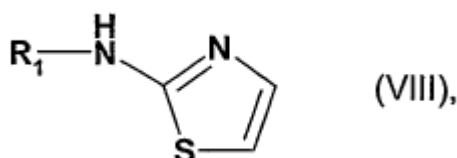


25 en la que  $R_1$  es tal como se define para un compuesto de fórmula I, con amoníaco, en un disolvente inerte adecuado, especialmente alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, tales como metanol, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, a temperatura elevada, preferiblemente alrededor de 60°C.

Un compuesto de fórmula VII puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $R_1-NH_2$ , en la que  $R_1$  es tal como se define para un compuesto de fórmula I, con tiosgeno, en un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, normalmente cloroformo, en presencia de una base adecuada, tal como  $NaCO_3$ , preferiblemente a temperatura ambiente.

30 Un compuesto de fórmula  $R_2-CH(Hal)-C(=O)-H$  puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $R_2-CH_2-C(=O)-H$ , en la que  $R_2$  es tal como se define para un compuesto de fórmula I, con  $Me_3SiBr$ , en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de dimetilsulfóxido, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, preferiblemente a 0°C o menos.

Un compuesto de fórmula V puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII:



35 en donde  $R_1$  es tal como se define para un compuesto de fórmula I, con Hal-Hal, en la que Hal es halo, preferiblemente bromo, en un disolvente inerte adecuado, tal como N,N-dimetil-formamida, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, preferiblemente a temperatura ambiente.

40 Un compuesto de fórmula VIII puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que  $R_1$  es tal como se define para un compuesto de fórmula I, con cloroacetaldehído, en un disolvente inerte

adecuado, especialmente alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, tales como etanol, a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

5 Un compuesto de fórmula VI puede prepararse, por ejemplo, (i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $R_2-C(=O)-CH_3$  con NaH en un disolvente inerte adecuado, tal como N,N-dimetil-formamida, preferiblemente a alrededor de 0°C, (ii) añadiendo a la mezcla de reacción un compuesto de fórmula VII, en la que  $R_1$  es tal como se define para un compuesto de fórmula I, teniendo lugar preferiblemente la reacción a temperatura ambiente, y (iii) haciendo reaccionar las mezclas de reacción con  $CH_3I$ , preferiblemente a temperatura ambiente.

10 Los materiales de partida restantes son conocidos, pueden prepararse según procedimientos conocidos, o están comercialmente disponibles; o en particular, pueden prepararse empleando los procedimientos descritos en los ejemplos.

#### Composiciones farmacéuticas, métodos y usos.

15 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo, y que pueden usarse especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se prefieren especialmente las composiciones para administración enteral, tal como administración nasal, bucal, rectal o, especialmente, oral, y para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, a animales de sangre caliente, especialmente seres humanos. Las composiciones contienen el principio activo solo o, preferiblemente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. La dosificación del principio activo depende de la enfermedad que va a tratarse y de la especie, su edad, peso y estado individual, los datos farmacocinéticos individuales y del modo de administración.

20 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como tal o en forma de una composición farmacéutica, para su uso en un método para el tratamiento profiláctico o especialmente terapéutico, del cuerpo humano o animal, a un procedimiento para la preparación de los mismos (especialmente en forma de composiciones para el tratamiento de tumores), y a un método de tratamiento de enfermedades proliferativas, principalmente enfermedades tumorales, especialmente las mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere a procedimientos y al uso de compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como componente activo (principio activo).

30 Si se desea, dichas composiciones farmacéuticas también pueden contener componentes activos adicionales, por ejemplo citostáticos, y/o pueden usarse en combinación con procedimientos terapéuticos conocidos, por ejemplo la administración de hormonas o radiación.

35 Se da preferencia a una composición farmacéutica que es adecuada para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente seres humanos o mamíferos comercialmente útiles que padecen de una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína tirosina cinasa, especialmente a la inhibición de Flt-3, especialmente una enfermedad neoplásica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I para la inhibición de una proteína tirosina cinasa, especialmente para la inhibición de Flt-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

40 De la misma manera se prefiere una composición farmacéutica para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico de enfermedades neoplásicas y otras enfermedades proliferativas de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano o un mamífero comercialmente útil que requiere dicho tratamiento, especialmente que padece esta enfermedad, la cual comprende, como principio activo, en una cantidad que es profiláctica o de manera especial terapéuticamente activa frente a dichas enfermedades, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 95% de principio activo, comprendiendo las formas de administración de una sola dosis, en la realización preferida, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 90% de principio activo, y comprendiendo las formas que no son del tipo de una sola dosis, en la realización preferida, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 20% de principio activo. Las formas de dosis unitaria son, por ejemplo, comprimidos recubiertos y no recubiertos, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Los ejemplos son cápsulas que contienen desde aproximadamente 0,05  
50 gramos hasta aproximadamente 1,0 gramos de sustancia activa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.



Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en un procedimiento o en un método para el tratamiento de uno de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento, especialmente una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína tirosina cinasa, especialmente a la inhibición de Flt-3, especialmente una enfermedad neoplásica correspondiente. Los compuestos de fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse como tales o en forma de composiciones farmacéuticas, de una manera profiláctica o terapéutica, preferiblemente en una cantidad eficaz frente a dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo a un ser humano, que requiere dicho tratamiento, utilizándose especialmente los compuestos en la forma de composiciones farmacéuticas. En el caso de un individuo que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, la dosis diaria administrada es de desde aproximadamente 0,05 gramos hasta aproximadamente 2 gramos, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 gramos hasta aproximadamente 1 gramo, de un compuesto de la presente invención.

La presente invención se refiere especialmente también al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente de un compuesto de fórmula I que se mencione como preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en forma de una composición farmacéutica con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento, preferiblemente de una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína tirosina cinasa, especialmente a la inhibición de Flt-3, especialmente una enfermedad neoplásica, en particular si dicha enfermedad responde a la inhibición de una proteína tirosina cinasa, especialmente a la inhibición de Flt-3.

La presente invención se refiere especialmente al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto de fórmula I que se menciona como preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento, especialmente una enfermedad neoplásica, en particular si la enfermedad responde a la inhibición de una proteína tirosina cinasa, especialmente a la inhibición de Flt-3.

También puede usarse ventajosamente un compuesto de fórmula I en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que reducen la actividad proteína cinasa y compuestos antiangiogénicos adicionales, agonistas de gonadotropina, antiandrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, esteroides, anticuerpos antiproliferativos, 17-(alilamino)-17-demetoxigelandamicina (17-AAG) y temozolomida (TEMODAL®).

El término "inhibidores de aromatasas", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que inhiben la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente exemestano y formestano, y en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente letrozol. El exemestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AROMASIN™. El formestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial LENTARON™. El fadrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AFEMA™. El anastrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ARIMIDEX™. El letrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FEMARA™ o FEMAR™. La aminoglutetimida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ORIMETEN™.

Una combinación de la invención que comprende un agente antineoplásico que es un inhibidor de la aromatasas, es particularmente útil para el tratamiento de tumores de mama positivos para el receptor de hormonas.

El término "antiestrógenos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial NOLVADEX™. El clorhidrato de raloxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial EVISTA™. El fulvestrant puede formularse tal como se da a conocer en el documento US 4.659.516 o puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FASLODEX™.

El término "inhibidores de topoisomerasa I", tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, topotecán, irinotecán, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 del documento WO 99/17804). El irinotecán puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CAMPTOSAR™. El topotecán puede administrarse, por ejemplo,

en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HYCAMTIN™.

El término “inhibidores de topoisomerasa II”, tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo CAELYX™), epirubicina, idarubicina, y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ETOPOPHOS™. El tenipósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL™. La doxorubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ADRIBLASTIN™. La epirubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FARMORUBICIN™. La idarubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZAVEDOS™. La mitoxantrona puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial NOVANTRON™.

El término “agentes activos en microtúbulos” se refiere a compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos incluyendo, pero sin limitarse a, los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides de la vinca, por ejemplo vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina, especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas y epotilonas, tales como epotilona B o D. El docetaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial TAXOTERE™. El sulfato de vinblastina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P.™. El sulfato de vincristina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FARMISTIN™. La discodermolida puede obtenerse, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US 5.010.099.

El término “agentes alquilantes”, tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán. La ciclofosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CYCLOSTIN™. La ifosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HOLOXAN™.

El término “inhibidores de histona desacetilasa” se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que presentan una actividad antiproliferativa. Esto incluye los compuestos dados a conocer en el documento WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye especialmente el ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA).

El término “inhibidores de farnesil transferasa” se refiere a compuestos que inhiben la farnesil transferasa y que presentan actividad antiproliferativa.

El término “inhibidores de COX-2” se refiere a compuestos que inhiben la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2), y que presentan actividad antiproliferativa, tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) y lumiracoxib (COX189).

El término “inhibidores de MMP” se refiere a compuestos que inhiben la metaloproteínasa de matriz (MMP) y que presentan actividad antiproliferativa.

El término “inhibidores de mTOR” se refiere a compuestos que inhiben la diana de rapamicina de células de mamífero (mTOR), y que presentan actividad antiproliferativa, tales como sirolimús (Rapamune®), everolimús (Certican™), CCI-779, y ABT578.

El término “antimetabolitos antineoplásicos” incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiaurea, metotrexato, edatrexato y sales de tales compuestos, y además ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719.

El término “compuestos de platino” tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, carboplatino, *cis*-platino y oxaliplatino. El carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CARBOPLAT™. El oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ELOXATIN™.

El término “compuestos que reducen la actividad proteína cinasa y otros compuestos antiangiogénicos” tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, compuestos que reducen la actividad de, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), de c-Src, proteína cinasa C, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Bcr-Abl, c-Kit, Flt-3, el receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR) y las cinasas dependientes de ciclina (CDK), y los compuestos antiangiogénicos

que tienen un mecanismo de acción diferente de reducir la actividad proteína cinasa.

Los compuestos que reducen la actividad de VEGF son especialmente los compuestos que inhiben al receptor de VEGF, especialmente la actividad tirosina cinasa del receptor de VEGF, y los compuestos que se unen a VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales dados a conocer genérica y específicamente en los documentos WO 98/35958, (que describe compuestos de fórmula I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769 947; aquéllos descritos por M. Prewett *et al.* en *Cancer Research* 59 (1999) 5209-5218; por F. Yuan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, volumen 93, páginas 14765-14770, diciembre de 1996; por Zhu *et al.*, en *Cancer Res.* 58, 1998, 3209-3214; y por J. Mordenti *et al.* en *Toxicologic Pathology*, volumen 27, número 1, páginas 14-21, 1999; en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin<sup>TM</sup>, descrita por M.S. O'Reilly *et al.*, *Cell* 79, 1994, 315-328; y Endostatin<sup>TM</sup>, descrita por M.S. O'Reilly *et al.*, *Cell* 88, 1997, 277-285; los compuestos que reducen la actividad de EGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de EGF, especialmente la actividad tirosina cinasa del receptor de EGF, y los compuestos que se unen al EGF, y son en particular aquéllos compuestos dados a conocer genérica y específicamente en los documentos WO 97/02266 (que describe compuestos de fórmula IV), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y especialmente WO 96/33980;

los compuestos que inhiben la actividad proteína tirosina cinasa de c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que pertenecen a las clases de estructura de las pirrolopirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, y piridopirimidinas, especialmente pirido[2,3-d]pirimidinas. Preferiblemente, el término se refiere a los compuestos dados a conocer en los documentos WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 y WO 97/49706;

compuestos que reducen la actividad de la proteína cinasa C son especialmente los derivados de estaurosporina dados a conocer en el documento EP 0 296 110 (la preparación farmacéutica se describe en el documento WO 00/48571), compuestos que son inhibidores de la proteína cinasa C;

compuestos que reducen la actividad de IGF-IR son especialmente los compuestos dados a conocer en el documento WO 02/92599;

compuestos específicos adicionales que reducen la actividad proteína cinasa y que también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención son Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa<sup>TM</sup> (ZD1839), {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina (AEE788) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (véase también el documento WO 93/13541), 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina (PTK787) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (véase también el documento WO 98/35958), ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632, KRN-633 y SU5416;

los compuestos antiangiogénicos que tienen un mecanismo de acción diferente de reducir la actividad proteína cinasa incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex) y ZD6126.

El término "agonista de gonadorelina", tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en el documento US 4.100.274, y puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZOLADEX<sup>TM</sup>. El abarelix puede formularse, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US 5.843.901.

El término "antiandrógenos", tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX<sup>TM</sup>), que puede formularse, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US 4.636.505.

El término "bengamidas" se refiere a bengamidas y derivados de las mismas que tienen propiedades antiproliferativas.

El término "bisfosfonatos", tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico. El "ácido etridrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial DIDRONEL<sup>TM</sup>. El "ácido clodrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial BONEFOS<sup>TM</sup>. El "ácido tiludrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial SKELID<sup>TM</sup>. El "ácido pamidrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AREDIA<sup>TM</sup>. El "ácido alendrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FOSAMAX<sup>TM</sup>. El "ácido ibandrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial BONDRANAT<sup>TM</sup>. El "ácido risedrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ACTONEL<sup>TM</sup>. El "ácido zoledrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se

comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZOMETA™.

El término “esteroides” incluye hidrocortisona, dexametasona (Decadron®), metilprednisolona y prednisolona.

5 El término “anticuerpos antiproliferativos”, tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4.

10 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA), pueden usarse compuestos de fórmula I en combinación con terapias contra la leucemia convencionales, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de LMA. En particular, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en combinación, por ejemplo, con los inhibidores de farnesiltransferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de LMA, tales como daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, puede adquirirse de la edición real del compendio de referencia “The Merck Index”, o a partir de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

15 Los compuestos mencionados anteriormente, que pueden utilizarse en combinación con un compuesto de fórmula I, pueden prepararse y administrarse tal como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

20 Las temperaturas se miden en grados centígrados. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

Los valores de  $R_f$  que indican la razón de la distancia movida por cada sustancia con respecto a la distancia movida por el frente de eluyente, se determinan sobre placas de capa fina de gel de sílice (Merck, Darmstadt, Alemania), mediante cromatografía en capa fina, usando los respectivos sistemas de disolventes mencionados.

Condiciones de HPLC analítica:

25 Sistema 1

Gradiente lineal del 2-100% de CH<sub>3</sub>CN (ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1%) y H<sub>2</sub>O (TFA al 0.1%) en 10 min + 2 min al 100% de CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0.1%); detección a 215 nm, velocidad de flujo de 0.7 ml/min a 30°C. Columna: Nucleosil 120-3 C18 (125 x 3,0 mm).

Sistema 2

30 Gradiente lineal del 20-100% de CH<sub>3</sub>CN en 5 min + 1,5 min al 100% de CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0.1%); detección a 215 nm, velocidad de flujo de 1 ml/min a 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4,0 mm).

Sistema 3

Gradiente lineal del 2-100% de CH<sub>3</sub>CN en 10 min + 3 min al 100% de CH<sub>3</sub>CN (TFA al 0,1%); detección a 215 nm, velocidad de flujo de 2 ml/min a 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (250 x 4,6 mm).

35 Abreviaturas:

DIEA N-etildiisopropilamina

DMF N,N-dimetil-formamida

DMSO dimetilsulfóxido

Et etilo

40 EtOH etanol

equiv. equivalente(s)  
 ES-EM espectroscopía de masas por pulverización de electrones

h hora(s)

HPLC cromatografía de líquidos a alta presión

5 Me metilo

min minuto(s)

MPLC Cromatografía de líquidos a presión media

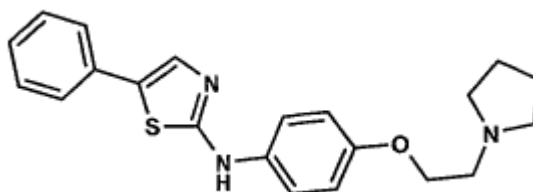
TA temperatura ambiente.

TFA ácido trifluoroacético.

10  $t_R$  tiempos de retención.

### TIAZOLES

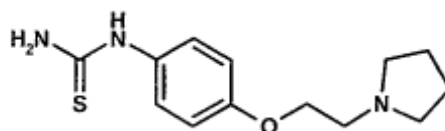
**Ejemplo 1:** (5-fenil-tiazol-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina



15 Se añaden secuencialmente y gota a gota  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  (0,052 ml, 0,384 mmol, 1,1 equiv.) y DMSO (0,027 ml, 0,384 mmol, 1,1 equiv.), a una disolución fría (0°C) de fenilacetaldehído (42 mg, 0,349 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,66 ml), bajo una atmósfera de argón. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 50 min, se permite que se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 10 min. Se añade  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,97 ml) a la mezcla de reacción, seguido por la adición de [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiourea (93 mg, 0,349 mmol). Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 80 min, se deja enfriar hasta TA y se concentra a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90/10) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 366,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 6,33$  min (sistema 1);  $R_f = 0,11$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 80/20).

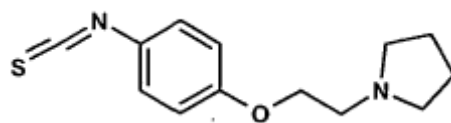
20

[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea.



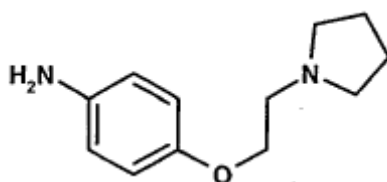
25 Se calientan una mezcla de 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina (0,355 g, 1,43 mmol), MeOH (2,75 ml) y una disolución 2 M de  $\text{NH}_3$  en MeOH (2,75 ml, 5,49 mmol, 3,84 equiv.) en un tubo sellado a 60°C durante 1 h, bajo una atmósfera de argón. Se permite que se enfríe la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentra a vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón oscuro: ES-EM: 266,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 3,99$  min (sistema 1).

1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina.



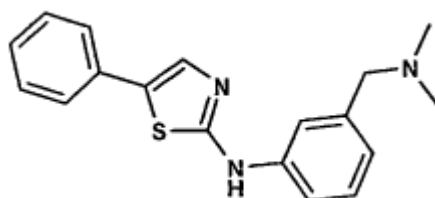
- 5 Se añade una disolución de tiosfogeno (150  $\mu$ l, 1,76 mmol, 1,2 equiv.) en  $\text{CHCl}_3$  (2,7 ml) a una mezcla con agitación vigorosa de 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amina (0,303 g, 1,47 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (7,5 ml), y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (7,5 ml). La mezcla oscura resultante se agita a TA durante 1 hora. Se separan las fases, y se extrae la fase acuosa con  $\text{CHCl}_3$ . Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra a vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite oscuro: ES-EM: 249,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 6,90$  min (sistema 1).

4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina.



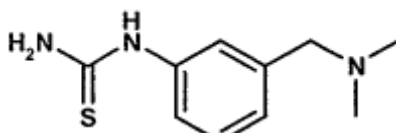
- 10 Se agita una mezcla de 4-amino-fenol (4,0 g, 37,4 mmol), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (7,6 g, 44,9 mmol, 1,2 equiv.), NaOH (3,7 g, 93,5 mmol, 2,5 equiv.) en DMF (64 ml) durante 2 h a 75°C, bajo una atmósfera de argón. Se permite que se enfríe la mezcla hasta TA, y luego se filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se diluye el filtrado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml), se lava con salmuera (50 ml, 2 veces), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (260 g) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 70/30  $\rightarrow$  50/50), para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro: ES-EM: 207,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $R_f = 0,18$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 50/50).
- 15

**Ejemplo 2:** (3-dimetilaminometil-fenil)-(5-fenil-tiazol-2-il)-amina.



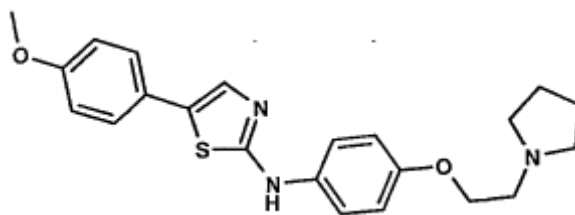
- 20 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la (5-fenil-tiazol-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina, pero usando (3-dimetilaminometil-fenil)-tiourea. Compuesto del título: ES-EM: 310,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 6,65$  min (sistema 1);  $R_f = 0,63$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 80/20).

(3-dimetilamino-metil-fenil)-tiourea.



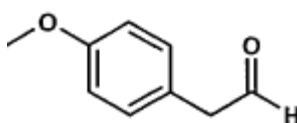
- 25 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea, pero usando (3-isotiocianato-bencil)-dimetil-amina. Compuesto del título: ES-EM: 210,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 3,38$  min (sistema 1);  $R_f = 0,63$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 80/20). Se prepara (3-isotiocianato-bencil)-dimetil-amina tal como se describe en el ejemplo 1 para la 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina, pero usando 3-dimetilaminometil-fenilamina. Se obtiene (3-isotiocianato-bencil)-dimetil-amina y se usa como un material bruto impuro.

**Ejemplo 3:** [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina.



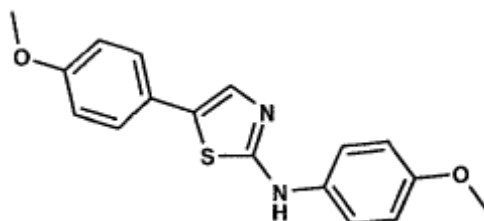
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la (5-fenil-tiazol-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina, pero usando (4-metoxi-fenil)-acetaldehído. Compuesto del título: ES-EM: 396,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,36 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

5 (4-metoxi-fenil)-acetaldehído.



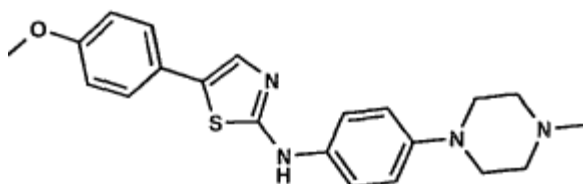
10 Se añade peryodinato de Dess-Martin (3,2 g, 7,29 mmol, 1,1 equiv.) en una porción, a una mezcla de alcohol 4-metoxifenético (1,0 g, 6,63 mili-moles) y NaHCO<sub>3</sub> (1,1 g, 13,2 mmol, 2,0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, bajo una atmósfera de argón. Se agita la mezcla resultante durante 1 h a TA y se carga directamente sobre una columna sobre gel de sílice (60 g). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5) proporciona el compuesto del título como un aceite incoloro: ES-EM: 148,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,12 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5).

**Ejemplo 4:** (4-metoxi-fenil)-[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina.

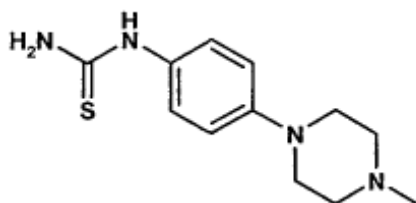


15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 3 para la [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina, pero usando (4-metoxi-fenil)-tiourea. Tras la adición de la tiourea y posterior calentamiento a reflujo, se permite que se enfríe la mezcla de reacción hasta TA. Se añade DIEA (2,0 equiv.) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 70 min. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5) proporciona el compuesto del título como un sólido beis: ES-EM: 312,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 7,66 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,11 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5).

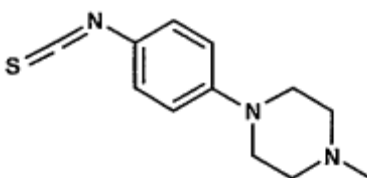
**Ejemplo 5:** [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina.



25 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 3 para la [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina, pero usando [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-tiourea. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10) y posterior lavado del producto purificado con MeOH proporciona el compuesto del título como un sólido beis claro: ES-EM: 381,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,13 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

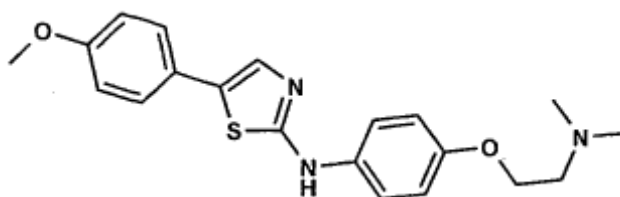
[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-tiourea.

5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea, pero usando 1-(4-isotiocianato-fenil)-4-metil-piperazina, y agitando la mezcla de reacción a TA durante 17 h. Compuesto del título: ES-EM: 251,0 [M+H]<sup>+</sup>; pico mayor en t<sub>R</sub> = 3,56 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

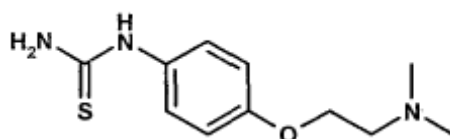
1-(4-isotiocianato-fenil)-4-metil-piperazina.

10 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina, pero usando 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amina. Compuesto del título: ES-EM: 234,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,60 min (sistema 1).

Puede prepararse la 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amina según los procedimientos de la bibliografía: Loewe, Heinz; Mieth, H.; Urbanietz, Josef. *4-Aminoquinoline*. *Arzneimittel-Forschung* (1966), 16(10), 1306-10.

**Ejemplo 6:** [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina.

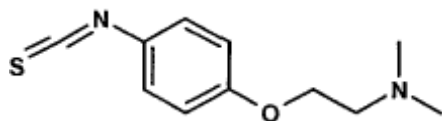
15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 3 para la [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina, pero usando [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-tiourea. Compuesto del título: ES-EM: 370,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,13 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-tiourea.

20 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea, pero usando [2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-dimetil-amina. El compuesto del título: ES-EM: 240,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,52 min (sistema 1).

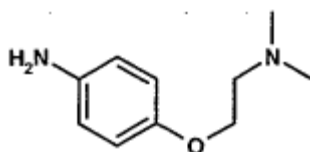
[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-dimetil-amina.





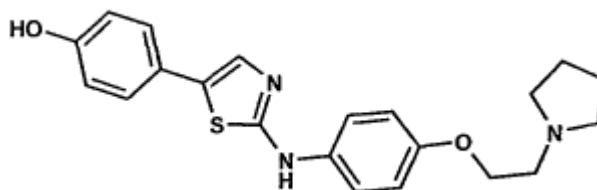
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina, pero usando 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-amina. Compuesto del título: ES-EM: 223,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,52 min (sistema 1).

5 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil-amina.



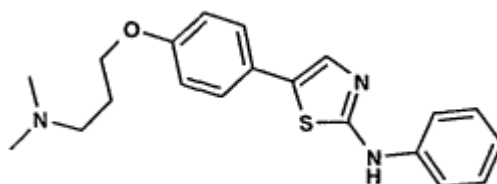
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina, pero usando el clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilamino-etano. Compuesto del título: ES-EM: 181,2 [M+H]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> = 0,18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 70/30).

10 **Ejemplo 7:** 4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amino]-tiazol-5-il}-fenol.



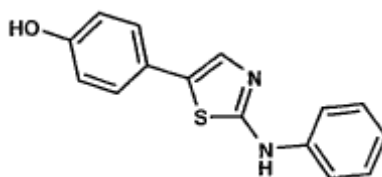
Se añade gota a gota una disolución 1 N de BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 ml, 0,404 mmol, 8,0 equiv.) a una disolución fría (-10°C) de [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (ejemplo 3) (20 mg, 0,0506 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 ml), bajo una atmósfera de argón. Se permite que se caliente la mezcla de reacción hasta TA y que se agite durante 1,5 h. Luego se enfría la mezcla hasta 0°C y se extingue con MeOH. Se concentra la disolución roja resultante a vacío. La purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (9 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10) proporciona el compuesto del título como un sólido beis: ES-EM: 382,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,47 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

**Ejemplo 8:** {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina.



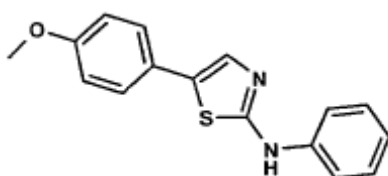
Se calienta una mezcla de 4-(2-fenilamino-tiazol-5-il)-fenol (35 mg, 0,130 mmol), clorhidrato de 1-cloro-3-dimetilaminopropano (27 mg, 0,170 mmol, 1,3 equiv.) y terc-butóxido de sodio (29,6 mg, 0,299 mmol, 2,3 equiv.) en 1-butanol (0,2 ml), se calienta hasta 100°C (usando un baño de aceite precalentado) durante 3,5 h. Se permite que se enfríe la mezcla de reacción hasta TA y se concentra a vacío. La purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10 → 80/20) proporciona el compuesto del título como un sólido rojizo: ES-EM: 354,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,27 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,09 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

4-(2-fenilamino-tiazol-5-il)-fenol.



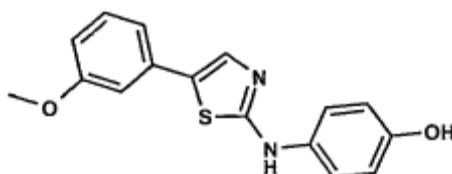
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 7 para el 4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-tiazol-5-il}-fenol, pero empezando a partir de [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-fenil-amina y usando 2 equiv. de BBr<sub>3</sub>. Compuesto del título: ES-EM: 269,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,65 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,05 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98/2).

[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-fenil-amina.



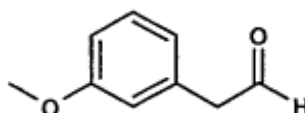
10 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 4 para la (4-metoxi-fenil)-[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina, pero usando feniltiourea. Compuesto del título: ES-EM: 283,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 7,89 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98/2).

**Ejemplo 9:** 4-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenol.



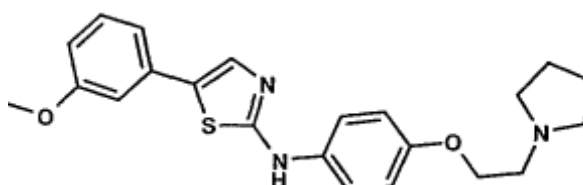
15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 4 para la (4-metoxi-fenil)-[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina, pero usando (4-hidroxi-fenil)-tiourea y 3-metoxi-fenil)-acetaldehído. Compuesto del título: ES-EM: 312,9 [M-H]<sup>-</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,81 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5).

(3-metoxi-fenil)-acetaldehído.



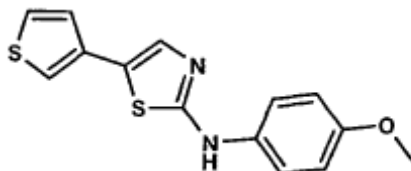
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 3 para el (4-metoxi-fenil)-acetaldehído. Compuesto del título: ES-EM: 148,9 [M-H]<sup>-</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,11 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,62 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5).

20 **Ejemplo 10:** 4-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina.



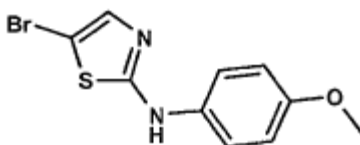
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenol (ejemplo 9), y usando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina. Tras agitar durante 2 h a 100°C y tratamiento final habitual, la purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10 → 80/20), proporciona el compuesto del título como un sólido de color rosa: ES-EM: 396,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,47 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

**Ejemplo 11:** (4-metoxi-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



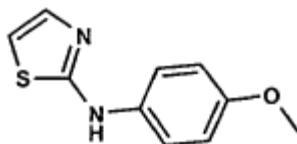
10 Se calienta una mezcla de (5-bromo-tiazol-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina (203 mg, 0,710 mmol), ácido 3-tiofeno-borónico (268 mg, 2,10 mmol, 6,0 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,0105 mmol, 0,03 equiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 3,08 mmol, 8,8 equiv.) y agua (305 μl, 16,7 mmol, 24 equiv.) en tolueno (10 ml) en un tubo sellado a 120°C durante 1 h, bajo una atmósfera de argón. Se permite que se enfríe la suspensión resultante hasta TA, y se filtra a través de un lecho de Celite, lavando la torta del filtro con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se separan las fases. Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. La purificación mediante MPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA) proporciona el compuesto del título como un sólido beis claro: ES-EM: 289,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 7,43 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

(5-bromo-tiazol-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina.



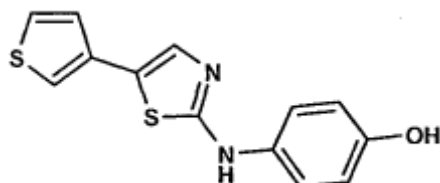
20 Se añade gota a gota una disolución 1 M de Br<sub>2</sub> en DMF (12,9 ml, 13,2 mmol) a una disolución de (4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il-amina (2,72 g, 13,2 mmol) en DMF (40 ml), bajo una atmósfera de argón. Durante la adición, la temperatura interna de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 26°C. Se agita la mezcla durante 20 min a 25°C y se concentra a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (250 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99/1) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 287,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 7,99 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98/2).

25 (4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il-amina.



30 Se calientan a reflujo una mezcla de (4-metoxi-fenil)-tiourea (3,0 g, 16,5 mmol) y una disolución acuosa al 45% de cloroacetaldehído (12 ml, 82,4 mmol, 5,0 equiv.) en EtOH (23 ml) durante 1 h. Se permite que se enfríe la disolución de color naranja oscuro resultante hasta TA, y se concentra a vacío. Entonces se añade NaHCO<sub>3</sub> al residuo oleoso, hasta que cesa el desprendimiento de CO<sub>2</sub> y se forma un precipitado beis. Se recoge el producto mediante filtración a vacío, se lava completamente con agua (600 ml) y se seca a vacío. Compuesto del título: ES-EM: 207,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,32 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5).

**Ejemplo 12:** 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol



Puede prepararse el compuesto del título según dos protocolos alternativos.

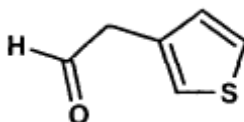
Procedimiento A.

5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 7 para el 4-(2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-tiazol-5-il)-fenol, pero empezando a partir de (4-metoxi-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina (ejemplo 11), y usando 4 equiv. de  $\text{BBr}_3$ . Compuesto del título: ES-EM: 275,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 6,44$  min (sistema 1);  $R_f = 0,15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90/10).

Procedimiento B.

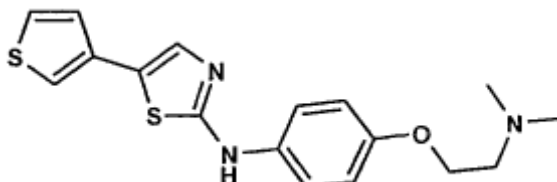
10 Se añaden secuencialmente y gota a gota  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  (1,6 ml, 12,2 mmol, 1,1 equiv.) y DMSO (0,87 ml, 12,2 mmol, 1,1 equiv.) a una disolución fría ( $-35^\circ\text{C}$ ) de 3-tiofenilacetaldehído (1,4 g, 11,1 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (23 ml), bajo una atmósfera de argón. Se permite que se agite la mezcla resultante durante 10 min. Se permite que se caliente la mezcla hasta  $0^\circ\text{C}$ , que se agite durante 50 min, luego que se caliente hasta temperatura ambiente y que se agite durante 10 min. Se añade  $\text{CH}_3\text{CN}$  (42 ml) a la mezcla de reacción, seguido por la adición de (4-hidroxifenil)-2-tiourea (1,86 g, 11,1 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta  $50^\circ\text{C}$  durante 10 min, luego se agita durante 15 min a 70 $^\circ\text{C}$  y durante 1 h a reflujo. Luego se añade DIEA (3,8 ml, 22,2 mmol, 2,2 equiv.) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 1 h. Se permite que se enfríe la mezcla de reacción hasta TA y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , al 100%, y luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90/10), para proporcionar el compuesto del título.

3-tiofenil-acetaldehído.



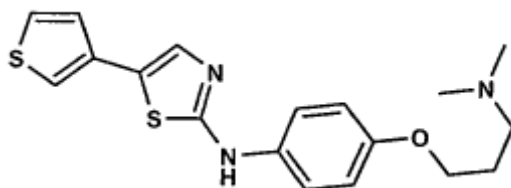
20 Se añade peryodinato de Dess-Martin (14 g, 33 mmol) a una mezcla de 2-(3-tienil)-etanol (4,0 ml, 36 mmol, 1,10 equiv.) y  $\text{NaHCO}_3$  (2,8 g, 33 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (132 ml), bajo una atmósfera de argón. Se permite que se agite la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Luego se filtra la mezcla y se carga el filtrado directamente sobre una columna de cromatografía. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ , 95/5) proporciona el compuesto del título como un aceite amarillo claro. Compuesto del título: un solo pico en  $t_R = 2,67$  min (sistema 2);  $R_f = 0,53$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ , 95/5).

**Ejemplo 13:** [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



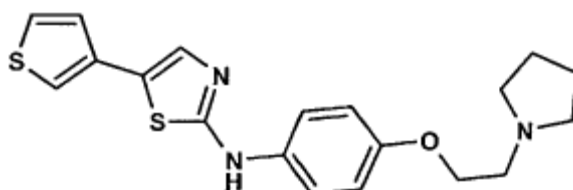
30 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12) y utilizando clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano. Compuesto del título: ES-EM: 346,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 5,89$  min (sistema 1);  $R_f = 0,34$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90/10).

**Ejemplo 14:** [4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il)-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12). Compuesto del título: ES-EM: 346,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,16 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,12 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 85/15).

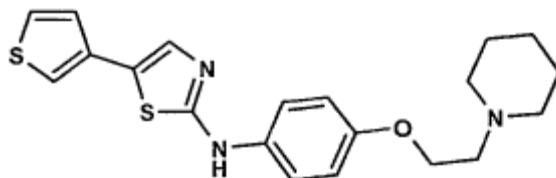
5 **Ejemplo 15:** [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il)-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12) y usando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina. Compuesto del título: ES-EM: 372,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,07 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

10

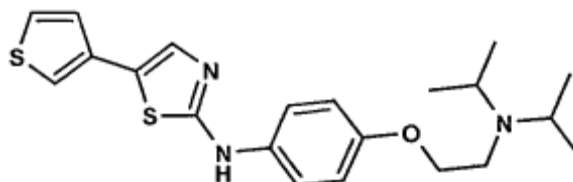
**Ejemplo 16:** [4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il)-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12) y usando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina. Compuesto del título: ES-EM: 386,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,26 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

15

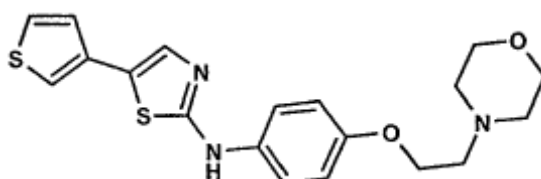
**Ejemplo 17:** [4-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il)-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12) y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-diisopropil-amina. Compuesto del título: ES-EM: 402,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,53 min (sistema 1); R<sub>f</sub> = 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

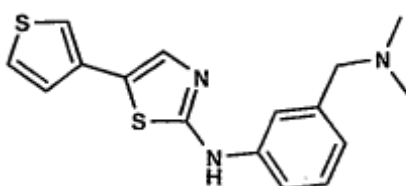
20

**Ejemplo 18:** [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



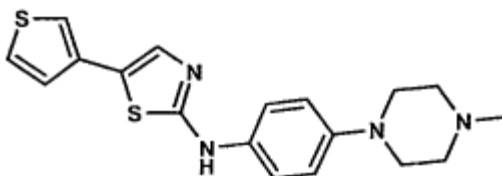
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12) y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-morfolina. La purificación mediante MPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ ) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 388,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 2,80$  min (sistema 2).

**Ejemplo 19:** (3-dimetilaminometil-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



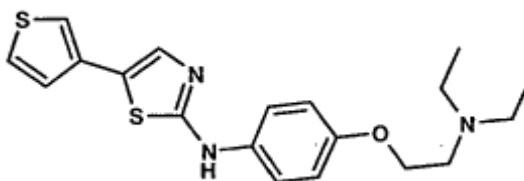
10 Se añaden secuencialmente y gota a gota  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  (0,23 ml, 1,75 mmol, 1,1 equiv.) y DMSO (0,12 ml, 1,75 mmol, 1,1 equiv.) a una disolución fría ( $-35^\circ\text{C}$ ) de 3-tiofenilacetaldehído (200 mg, 1,59 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3,0 ml), bajo una atmósfera de argón. Se permite que se caliente la mezcla resultante hasta  $0^\circ\text{C}$ , que se agite durante 50 min, luego que se caliente hasta temperatura ambiente y que se agite durante 10 min. Se añade  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,0 ml) a la mezcla de reacción, seguido por la adición de (3-dimetilaminometil-fenil)-tiourea (ejemplo 2) (333 mg, 1,59 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta reflujo durante 1 hora, se permite que se enfríe hasta TA, y se concentra a vacío. La purificación mediante MPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ ) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 316,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 3,19$  min (sistema 2).

**Ejemplo 20:** [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



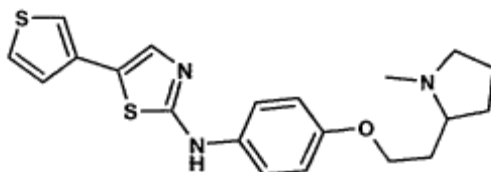
20 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 19 para la (3-dimetilaminometil-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina, pero empezando a partir de [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-tiourea (ejemplo 5). La purificación mediante MPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ ) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 357,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 2,82$  min (sistema 2);  $R_f = 0,59$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90/10).

**Ejemplo 21:** [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



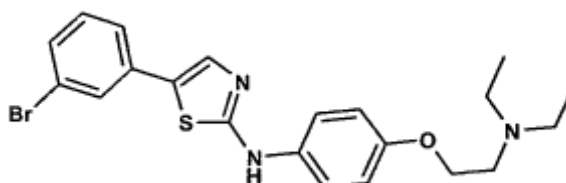
25 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12) y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-dietil-amina. La purificación mediante MPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ ) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 374,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_R = 3,04$  min (sistema 2).

**Ejemplo 22:** {4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil}-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



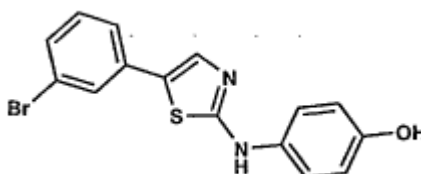
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol (ejemplo 12) y usando clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1-metil-pirrolidina. La purificación mediante MPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ ) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 386,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; un solo pico en  $t_{\text{R}} = 3,09$  min (sistema 2).

**Ejemplo 23:** [5-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amina.



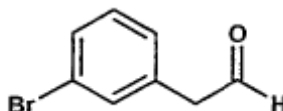
10 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-[5-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il-amino]-fenol y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-dietil-amina. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a 70°C, la purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5 y luego 90/10) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 447,9  $[\text{M}+2]^+$ ; un solo pico en  $t_{\text{R}} = 3,77$  min (sistema 2);  $R_{\text{f}} = 0,14$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90/10).

15 4-[5-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il-amino]-fenol.



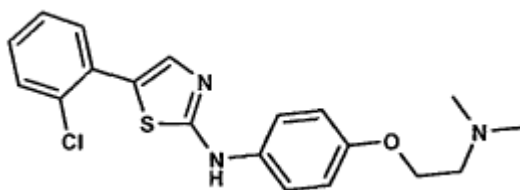
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol, pero empezando a partir de (3-bromofenil)-acetaldehído. El compuesto del título: ES-EM: 348,9  $[\text{M}+2]^+$ ; un solo pico en  $t_{\text{R}} = 3,92$  min (sistema 2);  $R_{\text{f}} = 0,47$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90/10).

20 (3-bromofenil)-acetaldehído.



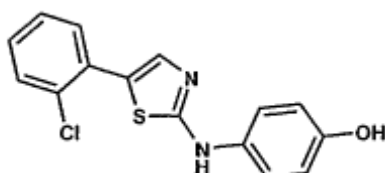
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 3-tiofenilacetaldehído, pero usando 3-bromofenil-etanol. El compuesto del título: ES-EM: 196,9  $[\text{M}-2]^-$ ; un solo pico en  $t_{\text{R}} = 3,89$  min (sistema 2);  $R_{\text{f}} = 0,66$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ , 95/5).

25 **Ejemplo 24:** [5-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amina.



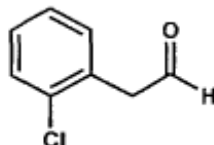
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-[5-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenol y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-dimetilamina. El compuesto del título: ES-EM: 374,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,17 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

4-[5-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenol.



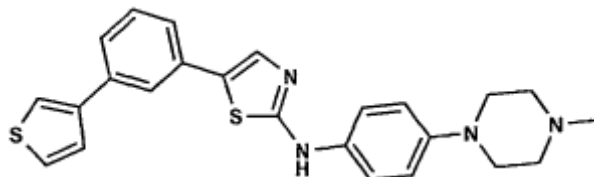
10 Se prepara el compuesto tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol, pero empezando a partir de (2-clorofenil)-acetaldehído. El compuesto del título: ES-EM: 303,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,59 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,21 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5).

(2-clorofenil)-acetaldehído.



15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 3-tiofenilacetaldehído, pero usando 2-clorofenil-etanol. El compuesto del título: ES-EM: 152,9 [M-H]<sup>-</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,82 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5).

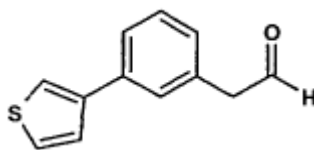
**Ejemplo 25:** [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(3-tiofen-3-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina.



20 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la (5-fenil-tiazol-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina, pero usando (3-tiofen-3-il-fenil)-acetaldehído y [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-tiourea (ejemplo 5). La purificación mediante MPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 435,0 [M+3]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,09 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

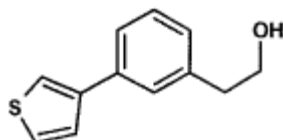
(3-tiofen-3-il-fenil)-acetaldehído.





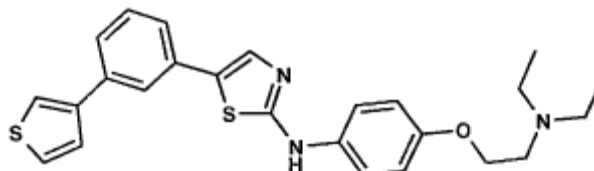
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 3-tiofenilacetaldehído, pero usando 2-(3-tiofen-3-il-fenil)-etanol. El compuesto del título: ES-EM: 200,9 [M-H]<sup>-</sup>; un solo pico en  $t_R = 4,53$  min (sistema 2);  $R_f = 0,63$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5).

5 2-(3-tiofen-3-il-fenil)-etanol.



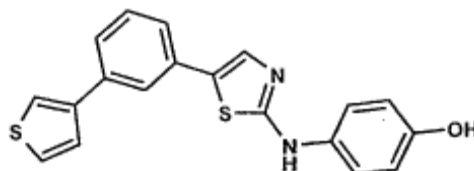
10 Se calienta a reflujo una mezcla de alcohol 3-bromo-fenílico (1 g, 4,97 mmol), ácido 3-tiofen-borónico (1,9 g, 14,9 mmol, 3,0 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (172 mg, 0,149 mmol, 0,03 equiv.) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (10,8 ml, 22,4 mmol, 4,5 equiv.) en tolueno (40 ml) durante 1 hora, bajo una atmósfera de argón. Se permite que se enfríe la suspensión resultante hasta TA y se filtra a través de un lecho de Celite, lavando la torta de filtro con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. La purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5) proporciona el compuesto del título: ES-EM: 205,5 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en  $t_R = 4,27$  min (sistema 2);  $R_f = 0,32$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95/5).

**Ejemplo 26:** [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-[5-(3-tiofen-3-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina.



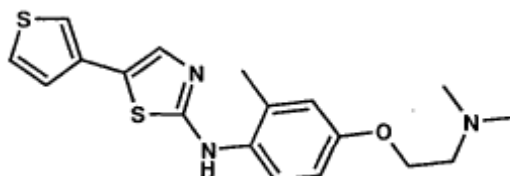
15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-[5-(3-tiofen-3-il-fenil)-tiazol-2-il-amino]-fenol y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-dietilamina. El compuesto del título: ES-EM: 450,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en  $t_R = 3,98$  min (sistema 2);  $R_f = 0,14$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

20 4-[5-(3-tiofen-3-il-fenil)-tiazol-2-il-amino]-fenol.



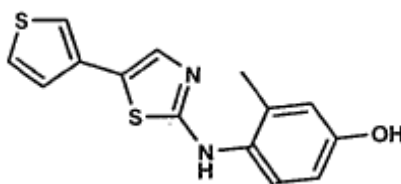
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol, pero empezando a partir de (3-tiofen-3-il-fenil)-acetaldehído (ejemplo 25). El compuesto del título: ES-EM: 350,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en  $t_R = 4,16$  min (sistema 2).

25 **Ejemplo 27:** [4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenil]-[5-(3-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



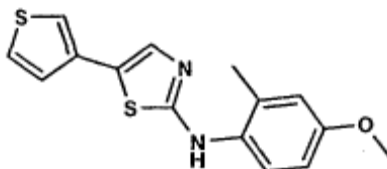
- 5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-tiazol-2-il)-fenil-amina, pero empezando a partir de 3-metil-4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenol y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-dimetilamina. El compuesto del título: ES-EM: 360,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 2,78 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 75/25).

3-metil-4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenol.



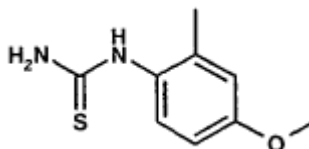
- 10 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 7 para el 4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-tiazol-5-il)-fenol, pero empezando a partir de la (4-metoxi-2-metil-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina y usando 4 equivalentes de BBr<sub>3</sub>. Compuesto del título: ES-EM: 289,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,33 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5).

(4-metoxi-2-metil-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



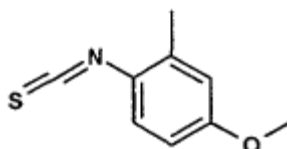
- 15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol pero empezando a partir de (3-tiofen-3-il-fenil)-acetaldehído (ejemplo 25) y (4-metoxi-2-metil-fenil)-tiourea. El compuesto del título: ES-EM: 303,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,96 min (sistema 2).

(4-metoxi-2-metil-fenil)-tiourea.



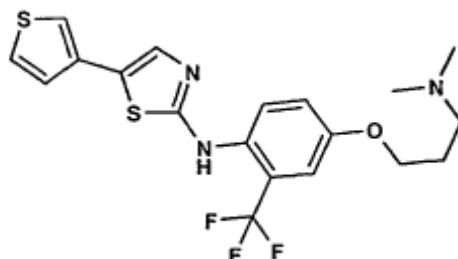
- 20 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea, pero usando 1-isotiocianato-4-metoxi-2-metil-benceno. Compuesto del título: ES-EM: 196,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 2,46 min (sistema 2).

1-isotiocianato-4-metoxi-2-metil-benceno.



Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina, pero usando 4-metoxi-2-metilnilina. Compuesto del título: ES-EM: 180,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,56 min (sistema 2).

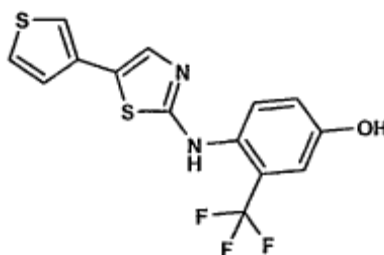
**Ejemplo 28:** 4-(3-dimetilamino-propoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



5

Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-tiazol-2-il]-fenil}-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-3-trifluorometil-fenol. El compuesto del título: ES-EM: 427,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,3 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

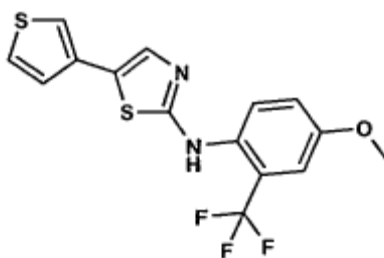
10 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-3-trifluorometil-fenol.



Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 7 para el 4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amino]-tiazol-5-il}-fenol, pero empezando a partir de (4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina y usando 4 equivalentes de BBr<sub>3</sub>. Compuesto del título: ES-EM: 342,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,71 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

15

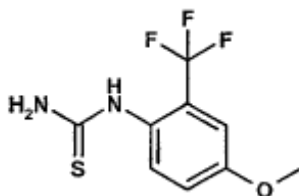
(4-metoxi-2-trifluoro-metil-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12 (procedimiento B) para el 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol, pero empezando a partir de (4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-tiourea. Tras la adición de la tiourea, se calienta la mezcla de reacción hasta 50°C durante 30 min. Se calienta la mezcla hasta 70°C durante 16 h, tras la adición de DIEA. El compuesto del título: ES-EM: 357,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 4,36 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5).

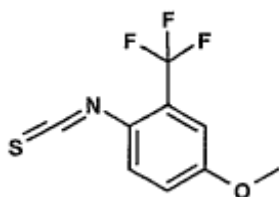
20

(4-metoxi-2-metil-fenil)-tiourea.



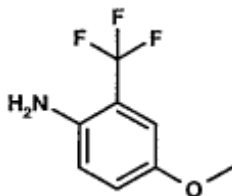
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea, pero usando 1-isotiocianato-4-metoxi-2-trifluorometil-benceno. Compuesto del título: ES-EM: 251,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,13 min (sistema 2).

5 1-isotiocianato-4-metoxi-2-trifluorometil-benceno.



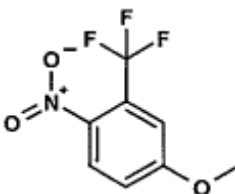
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina, pero usando 4-metoxi-2-trifluorometilanilina. Compuesto del título: <sup>1</sup>H-RMN [400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 7,70 - 7,55 (m, 1H), 7,35 - 7,15 (m, 2H), 3,28 (s, 3H); un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,61 min (sistema 2).

10 4-metoxi-2-trifluorometilanilina.



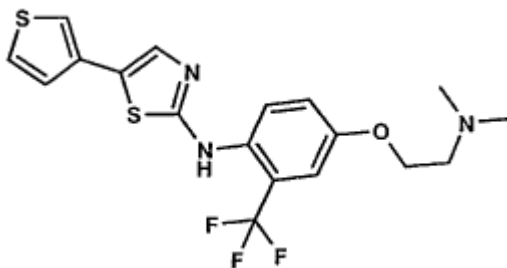
Se agita una mezcla de 4-metoxi-1-nitro-2-trifluorometil-benceno (4,9 g, 22,2 mmol) y paladio al 5% sobre carbono (210 mg) en EtOH (28 ml) durante 2,5 h a TA, bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtra la suspensión resultante a través de un lecho de Celite. Se concentra el filtrado a vacío para proporcionar el compuesto del título: ES-EM: 192,0 [M]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,55 min (sistema 2).

15 4-metoxi-1-nitro-2-trifluorometil-benceno.



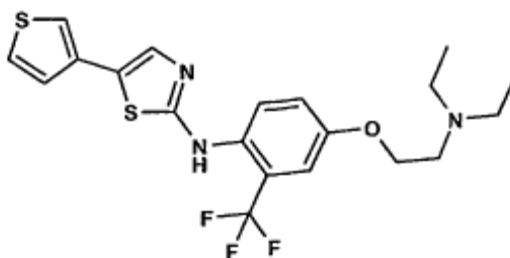
Se agita una mezcla de 5-cloro-2-nitrobenzotrifluoruro (5 g, 22,2 mmol) y NaOMe 0,5 M (en MeOH) durante 15 horas a reflujo. Tras la eliminación del disolvente, se diluye el residuo con H<sub>2</sub>O (40 ml) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml, 3 veces). Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (30 ml) y salmuera (30 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título: ES-EM: 221,0 [M]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 4,72 min (sistema 2).

20 **Ejemplo 29:** [4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



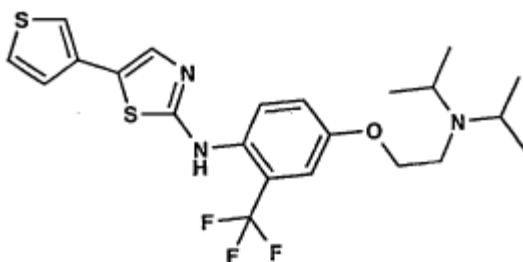
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetil)amino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-ilamino)-3-trifluorometil-fenol (ejemplo 28) y usando clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetilamina. El compuesto del título: ES-EM: 413,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,17 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

**Ejemplo 30:** [4-(2-dietilamino-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



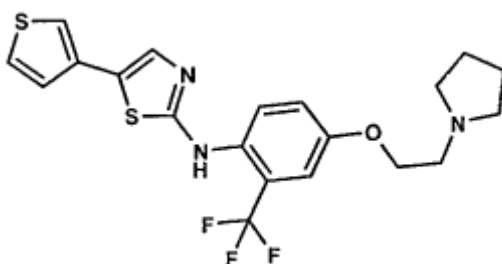
10 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-ilamino)-3-trifluorometil-fenol (ejemplo 28) y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-dietilamina. El compuesto del título: ES-EM: 441,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,41 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

**Ejemplo 31:** [4-(2-diisopropilamino-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-ilamino)-3-trifluorometil-fenol (ejemplo 28) y usando clorhidrato de (2-cloroetil)-diisopropilamina. El compuesto del título: ES-EM: 469,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,67 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,38 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

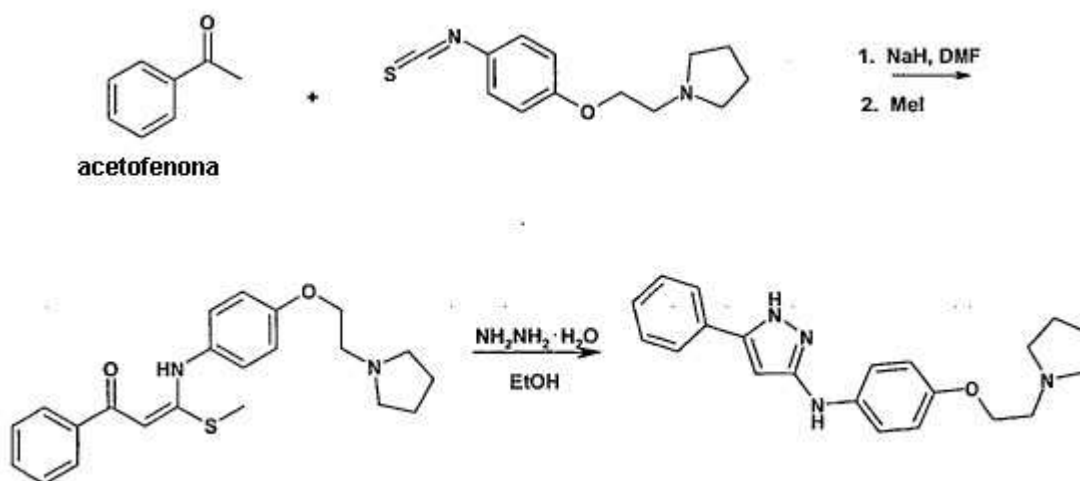
**Ejemplo 32:** [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-trifluoro-metil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina.



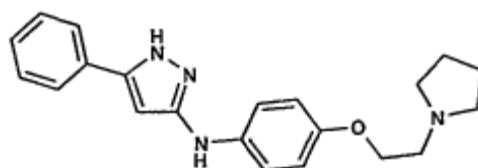
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 8 para la {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il)-fenil-amina, pero empezando a partir de 4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-ilamino)-3-trifluorometil-fenol (ejemplo 28) y usando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina. El compuesto del título: ES-EM: 439,9 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 3,36 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10).

### PIRAZOLES

#### Esquema se síntesis general



**Ejemplo 33:** (5-fenil-1H-pirazol-3-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina.



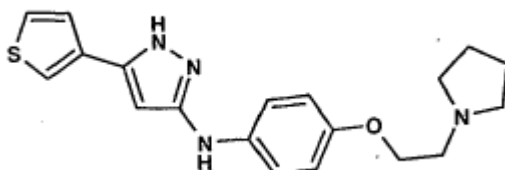
10

15

20

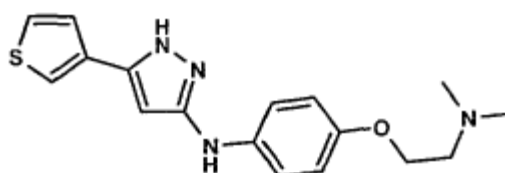
Se añade en porciones NaH (55%, 105 mg, 2,41 mmol) a una disolución fría (0°C) de acetofenona (285 µl, 2,41 mmol) en DMF (3 ml). Se elimina el baño frío y se añade gota a gota una disolución de 1-[2-(4-isotiocianatofenoxi)etil]-pirrolidina (véase el producto intermedio del ejemplo 1) (600 mg, 2,41 mmol) en DMF (1 ml) al matraz de reacción. Se agita la mezcla oscura resultante a TA durante 3 horas. Se añade CH<sub>3</sub>I (153 µl, 2,41 mmol). Se permite que se agite la mezcla de reacción durante 3 horas adicionales y luego se vierte en agua fría (0-5°C). Se extrae el producto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a vacío. La purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5 → 90/10) proporciona 197 mg de 3-metilsulfanil-1-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-propenona impura. Se calienta una mezcla de propenona impura (197 mg, 0,517 mmol) y monohidrato de hidrazina (38 µl, 0,775 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (1,6 ml) hasta 80°C durante 17 h en un tubo sellado, bajo una atmósfera de argón. Tras enfriar, se concentra la mezcla de reacción a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el compuesto del título: ES-EM: 349,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,11 min (sistema 1).

**Ejemplo 34:** [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il)-amina.



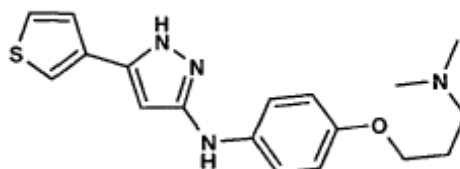
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 33, pero usando 3-acetiltiofeno. Compuesto del título: ES-EM: 355,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,93 min (sistema 1).

5 **Ejemplo 35:** [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il)-amina.



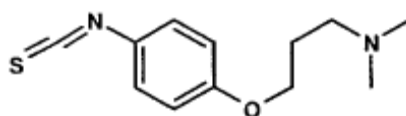
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 33, pero usando 3-acetiltiofeno y [2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-dimetil-amina (ejemplo 6). Compuesto del título: ES-EM: 329,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,57 min (sistema 1).

10 **Ejemplo 36:** [4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il)-amina.



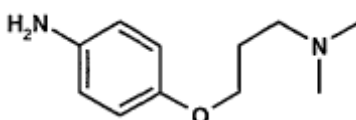
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 33, pero usando 3-acetiltiofeno y [3-(4-isotiocianato-fenoxi)-propil]-dimetil-amina. Compuesto del título: ES-EM: 343,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,76 min (sistema 1).

15 [3-(4-isotiocianato-fenoxi)-propil]-dimetil-amina.



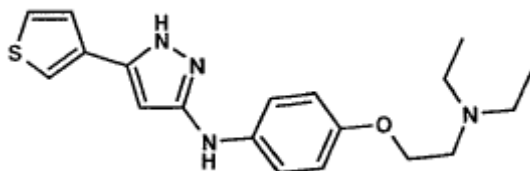
Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina, pero usando la 4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenilamina. Compuesto del título: ES-EM: 237,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,91 min (sistema 1).

20 4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenilamina.



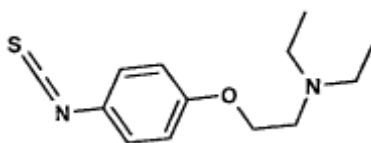
5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina, pero usando clorhidrato de 1-cloro-3-dimetilamino-propano. Tras 1,3 h de agitación a 75°C (temperatura del baño de aceite) y del tratamiento final habitual, la purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (157 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 50/50) proporciona el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro: ES-EM: 195,0 [M+H]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> = 0,13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 50/50).

**Ejemplo 37:** [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il]-amina.



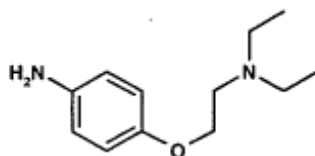
10 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 33, pero usando 3-acetiltiofeno, y dietil-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-amina. Compuesto del título: ES-EM: 357,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,94 min (sistema 1).

dietil-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-amina.



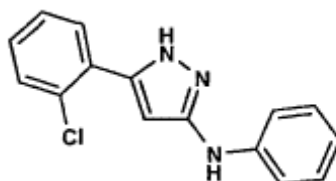
15 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 1-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-pirrolidina, pero usando 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina. Compuesto del título: ES-EM: 251,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 6,99 min (sistema 1).

4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina.



20 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 1 para la 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina, pero usando clorhidrato de (2-cloro-etil)-dietil-amina. Tras 1 h agitando a TA y del tratamiento final habitual, la purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (179 g) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20 → 70/30) proporciona el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro: ES-EM: 209,2 [M+H]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> = 0,21 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 70/30).

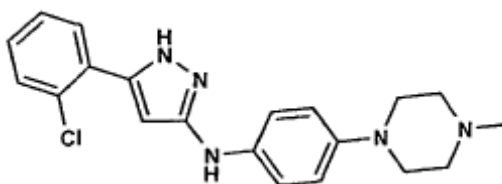
**Ejemplo 38:** [5-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-fenil-amina.



25 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 33, pero usando 2-cloroacetofenona e isotiocianato de fenilo. Compuesto del título: ES-EM: 270,0 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 7,90 min (sistema 3).

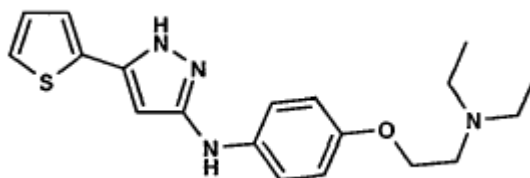


**Ejemplo 39:** [5-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina.



5 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 33, pero usando 2-cloroacetofenona y 1-(4-isotiocianato-fenil)-4-metil-piperazina (ejemplo 5). Compuesto del título: ES-EM: 368,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 5,50 min (sistema 3).

**Ejemplo 40:** [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-il)-amina.



10 Se prepara el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 33, pero usando 2-acetiltiofeno y dietil-[2-(4-isotiocianato-fenoxi)-etil]-amina (ejemplo 37). Compuesto del título: ES-EM: 357,1 [M+H]<sup>+</sup>; un solo pico en t<sub>R</sub> = 2,98 min (sistema 2); R<sub>f</sub> = 0,11 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80/20).

**Ejemplo 41:** Comprimidos que comprenden compuestos de fórmula I.

Se preparan comprimidos que comprenden, como principio activo, 100 mg de uno cualquiera de los compuestos de fórmula I de los ejemplos 1 a 40 con la siguiente composición, siguiendo procedimientos convencionales:

Composición:

Principio activo	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
	<hr/> 447 mg

15

Fabricación: Se mezcla el principio activo con los materiales portadores y se comprime por medio de una máquina de preparación de comprimidos (Korsch EKO, diámetro del troquel, 10 mm).

Avicel es celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia, EE.UU).

PVPPXL es polivinilpolipirrolidona, reticulada (BAFS, Alemania).

20 Aerosil es dióxido de silicio (Degussa, Alemania).

**Ejemplo 42:** Cápsulas.

## ES 2 469 644 T3

Se preparan cápsulas que comprenden, como principio activo, 100 mg de uno cualquiera de los compuestos de fórmula I facilitados en los ejemplos 1 a 40, de la siguiente composición, según procedimientos convencionales:

### Composición:

Principio activo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
	<hr/>
	318,5 mg

- 5 La fabricación se realiza mezclando los componentes y llenándolos en cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

### **Ejemplo 43:** Inhibición de la actividad proteína tirosina cinasa de Flt-3.

Las pruebas de inhibición se llevan a cabo tal como se describió anteriormente. Los valores de  $CI_{50}$  para algunos de los compuestos de fórmula I se facilitan a continuación:

Compuesto del ejemplo n.º	$CI_{50}$ de Flt-3 [ $\mu$ M]
1	0,041
5	0,024
7	0,035
12	0,034
16	0,022
34	0,082
37	0,031

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(5-fenil-tiazol-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina;

(3-dimetilaminometil-fenil)-(5-fenil-tiazol-2-il)-amina;

5 [5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina;

(4-metoxi-fenil)-[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina;

[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina;

[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-[5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina;

4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-tiazol-5-il}-fenol;

10 {5-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-tiazol-2-il}-fenil-amina;

4-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-fenol;

4-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina;

(4-metoxi-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;

4-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il-amino)-fenol;

15 [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-tiazol-2-il]-amina;

[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-tiazol-2-il]-amina;

[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-tiazol-2-il]-amina;

[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-tiazol-2-il]-amina;

[4-(2-di-isopropilamino-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-tiazol-2-il]-amina;

20 [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-tiazol-2-il]-amina;

(5-fenil-1H-pirazol-3-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina;

[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il]-amina;

[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il]-amina;

[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il]-amina;

25 [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il]-amina;

[5-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-fenil-amina;

[5-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

2. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

30 (3-dimetilaminometil-fenil)-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-tiofen-3-il-tiazol-2-il]-amina;

- [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- {4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil}-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- 4-[[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amino]-fenol;
- [5-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amina;
- 5 [5-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amina;
- [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(3-tiofen-3-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;
- [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-[5-(3-tiofen-3-il-fenil)-tiazol-2-il]-amina;
- [4-(4-dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- 4-(4-dimetilamino-propoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- 10 [4-(4-dimetilamino-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- [4-(4-dimetilamino-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- [4-(2-diisopropilamino-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-trifluorometil-fenil]-(5-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-amina;
- [4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-il)-amina;
- 15 y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.
4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
6. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la cinasa Flt-3.
- 25 7. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente antiproliferativo.