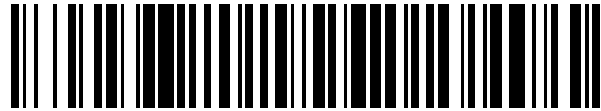


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 169**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2008** **E 11170200 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2366703**

54 Título: **Forma polimorfa de derivado de 2-amino (nitroaril) tiazol**

30 Prioridad:

13.02.2007 US 889587 P

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

13.11.2014

73 Titular/es:

**AB SCIENCE (100.0%)
3, avenue George V
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MOUSSY, ALAIN;
REGINAULT, PHILIPPE;
BELLAMY, FRANÇOIS y
LERMET, ANNE**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 522 169 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

Forma polimorfa de derivado de 2-amino (nitroaril) tiazol

La presente invención se refiere a una forma polimorfa de 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida y a un proceso para su preparación

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

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

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

Descubrimos que los mastocitos presentes en los tejidos de pacientes están implicados en o contribuyen a la génesis de enfermedades como las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias de los intestinos (IBD)), enfermedades alérgicas, pérdida ósea, cánceres como tumores sólidos, leucemia y GIST, angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias, cistitis intersticial, mastocitosis, reacciones del injerto contra el huésped, enfermedades infecciosas, trastornos metabólicos, fibrosis, diabetes y enfermedades del SNC. En estas enfermedades se ha demostrado que los mastocitos intervienen en la destrucción de tejidos liberando un cóctel de diferentes proteasas y mediadores como histamina, proteasas neutras, mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y varias citoquinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, MIP-1a, MIP-1b, MIP-2 e IFN- γ).

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

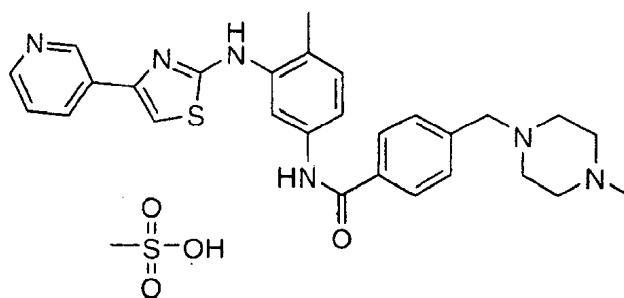
Asimismo, del 60% al 70% de los pacientes que presentan AML (leucemia mieloide aguda) tienen blastocitos que expresan c-kit, el receptor del factor de célula madre (FCM) (Broudy, 1997). El FCM favorece el desarrollo de progenitores hematopoyéticos y actúa como un factor de supervivencia para los blastocitos de la AML. En algunos casos, (1 al 2%) de AML, se ha descrito una mutación en un residuo conservado del dominio quinasa (Kit816) que provoca una activación constitutiva de c-kit (Beghini y otros, 2000; Langley y otros, 2001). Este aumento de función-mutación (Asp para sustitución de Val/Tir) se ha identificado en líneas celulares de mastocitos leucémicos y en muestras obtenidas de pacientes con mastocitosis (Langley y otros, 1996).

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

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

Descripción

La presente invención se refiere a un polimorfo de la sal de ácido metanosulfónico de 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida de fórmula (IX).



(IX)

Esta forma polimorfa de (IX) presenta propiedades ventajosas respecto a procesabilidad, almacenamiento y formulación. Por ejemplo, esta forma permanece seca al 80% de humedad relativa y termodinámicamente estable a temperaturas por debajo de 200°C.

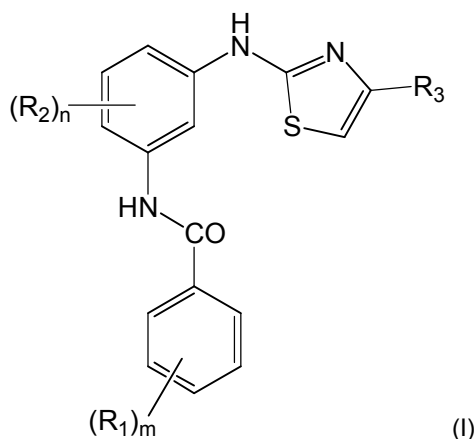
Esta forma polimorfa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que se ilustra en la figura 1, que comprende picos característicos a aproximadamente 7,269, 9,120, 11,038, 13,704, 14,481, 15,483, 15,870, 16,718, 17,087, 17,473, 18,224, 19,248, 19,441, 19,940, 20,441, 21,469, 21,750, 22,111, 23,319, 23,763, 24,120, 24,681, 25,754, 26,777, 28,975, 29,609, 30,073 (expresados en grados 2θ). La forma polimorfa se caracteriza también por una calorimetría diferencial de barrido (DSC) que se ilustra en la figura 1, que muestra un único valor máximo a aproximadamente 237,49 ± 0,3°C.

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

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

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

4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida puede fabricarse mediante el proceso descrito a continuación, orientado a la fabricación de un compuesto de fórmula (1):



(I)

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

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

R₃ es uno de los siguientes:

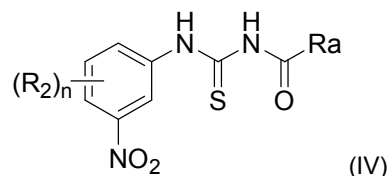
(i) un grupo arilo como fenilo o una variante sustituida del mismo que comprende cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;

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

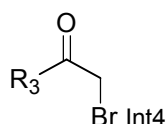
(iii) un grupo heterocíclico aromático en anillo de cinco miembros como por ejemplo 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, que puede contener adicionalmente cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono,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

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

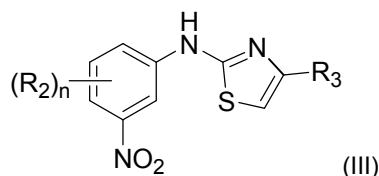
a) la ciclación a temperatura ambiente de un compuesto (IV):



con un Int4 intermedio de fórmula:

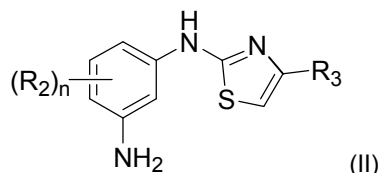


donde Ra puede ser metilo, trifluorometilo, isopropilo o un fenilo opcionalmente sustituido y R₂, R₃ y n son como se ha descrito anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (III):



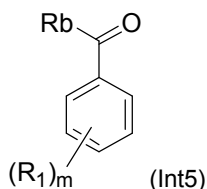
donde R₂, R₃ y n son como se ha descrito anteriormente;

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



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

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



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

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

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

En otra realización preferente más, en la etapa c) se acopla 1,0 equivalente del compuesto de fórmula (II) con 1,1 equivalentes de ácido benzoico (Int5). Esta reacción se realiza utilizando un agente activador, como el Reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-Cloro-1-metilpiridinio).

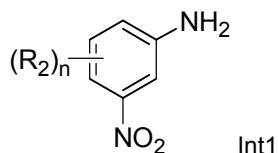
En la etapa a) la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla mediante filtración.

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

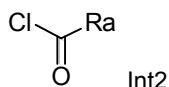
En la etapa b) la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto precipitado se aísla mediante filtración.

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

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



con Int2 de fórmula:



e Int3 de fórmula NH_4SCN ,

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

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

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

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

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

Como se utiliza en el presente documento, el término "grupo alquilo" se refiere a una cadena lineal saturada o a un hidrocarburo no cíclico ramificado saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos representativos de cadena lineal saturada incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a otra fracción mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, isopropoxi, etoxi, ter-butoxi y similares.

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

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

Como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y que tiene 2-11 átomos de carbono, que puede ser saturado o insaturado, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen (pero sin limitarse a ellos): piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiopiranilo sulfona, tetrahidrotiopiranilo sulfóxido, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo sulfóxido, tiomorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranil-2-ona, tetrahidrotienilo y tetrahidro-1,1-dioxotienilo. Generalmente, los grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 3 a 7 miembros preferentes son aquellos que tienen 5 o 6 átomos en anillo. Un heteroátomo puede ser sustituido por un grupo de protección conocido por los especialistas en la materia, por ejemplo el hidrógeno presente en un nitrógeno puede ser sustituido por un grupo ter-butoxicarbonilo. Asimismo, los grupos heterocicloalquilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes. Además, el punto de unión de un anillo heterocíclico a otro grupo puede ser en un átomo de carbono o un heteroátomo de un anillo heterocíclico. En esta definición sólo se consideran isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos.

El término "sustituyente" o "sustituido" como se usa en el presente documento se refiere a que un radical hidrógeno presente en un compuesto o grupo es sustituido por el grupo que se desee que sea esencialmente estable a las condiciones de reacción en una forma no protegida o protegida mediante un grupo de protección. Ejemplos de sustituyentes preferentes son los que se encuentran en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en el presente documento, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo,; alquenilo; alquinilo; hidroxilo; alcoxi; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (-O); haloalquilo (p.ej., trifluorometilo); cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo), o arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p.ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; y dichas fracciones también pueden ser sustituidas opcionalmente por una estructura de anillos fusionados o un puente, por ejemplo -OCH₂O-. Además, estos sustituyentes pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre dichos grupos. En determinadas realizaciones, el término "sustituyente" o el adjetivo "sustituido" se refiere a un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterocicloalquilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un haloalquilo, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₃C(O)R₁₄, un halo, -OR₁₃, ciano, nitro, un haloalcoxi, -C(O)R₁₃, -NR₁₁R₁₂, -SR₁₃, -C(O)OR₁₃, -OC(O)R₁₃, -NR₁₃C(O)NR₁₁R₁₂, -OC(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₃C(O)OR₁₄, -S(O)_rR₁₃, -NR₁₃S(O)_rR₁₄, -OS(O)_rR₁₄, S(O)_rNR₁₁R₁₂, -O, -S y -N-R₁₃, donde r es 1 o 2; R₁₁ y R₁₂, en cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁ y R₂ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos es opcionalmente sustituido por un heterocicloalquilo u opcionalmente sustituido por un heteroarilo; y R₁₃ y R₁₄ en cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

sustituido. En determinadas realizaciones, el término "sustituyente" o el adjetivo "sustituido" se refiere a un grupo solubilizante.

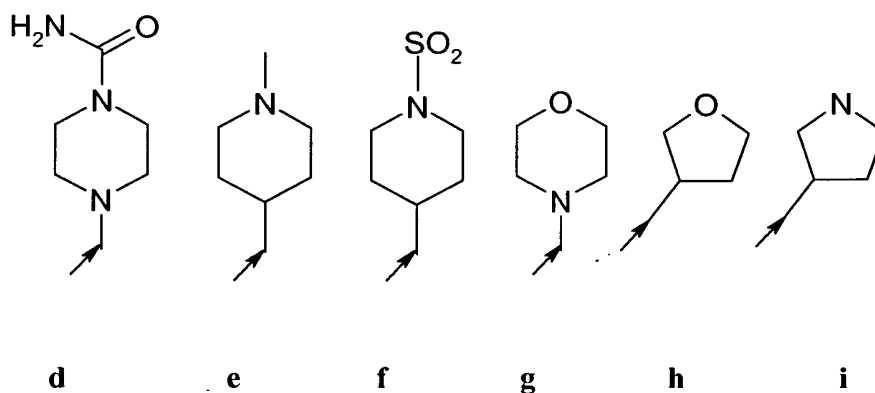
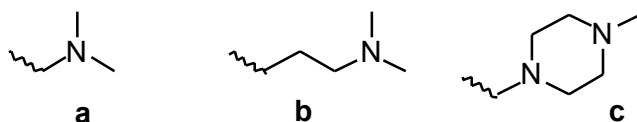
La expresión "grupo solubilizante" significa cualquier grupo que puede estar sustancialmente ionizado y que permite al compuesto ser soluble en un disolvente deseado, tal como, por ejemplo, agua o disolvente que contiene agua. Además, el grupo solubilizante puede ser uno que incrementa la lipofilia del compuesto o el complejo. Típicamente, el grupo solubilizante se selecciona entre un grupo alquilo sustituido por uno o más heteroátomos como N, O o S, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por un grupo alquilo sustituido independientemente por alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, ciano, o sustituido por cicloheteroalquilo o heteroarilo, o un fosfato, un sulfato o un ácido carboxílico

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

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

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

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



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

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

2-(3-aminoaril)amino-4-aril-tiazoles (I) y sales farmacéutica aceptables de los mismos también pueden prepararse tal como se muestra en el esquema II, mediante un proceso que comprende:

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

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

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

n es 0-4.

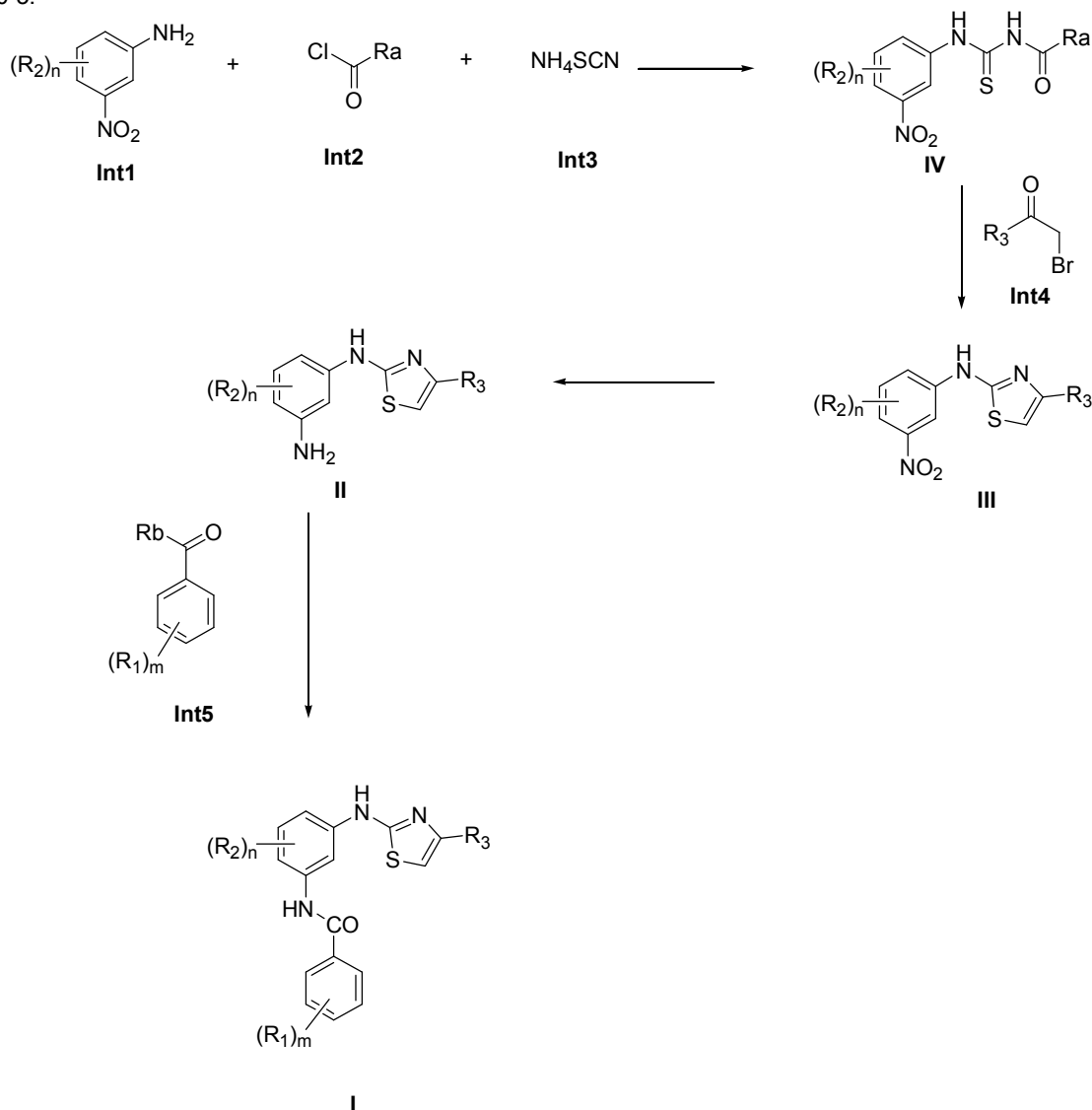
- b) La reacción de una bromocetona (Int4) con tiourea protegida (IV) en un disolvente adecuado y utilizando bases adecuadas.
 c) La reducción del grupo nitro de compuesto (III) a la amina (II) correspondiente en un disolvente adecuado.
 d) La reacción de anilina (II) con (Int5) utilizando el procedimiento de acoplamiento adecuado en un disolvente adecuado.

5

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

- 10 (i) un grupo arilo como fenilo o una variante sustituida del mismo que comprende cualquier combinación, en cualquier posición del anillo, de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano y alcoxi;
 (ii) un grupo heteroarilo como un grupo 2, 3, o 4-piridilo, que adicionalmente puede comprender cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, grupos alquilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi;
 15 (iii) un grupo heterocíclico aromático en anillo de cinco miembros, como p.ej. 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo, que adicionalmente puede comprender cualquier combinación de uno o más sustituyentes como halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi.

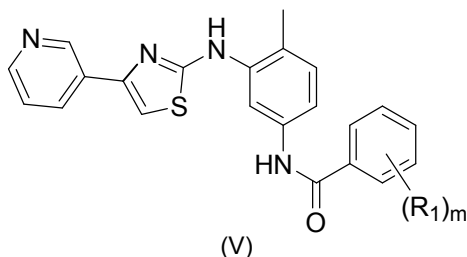
- 20 R_b puede ser un grupo hidroxilo, alcoxi o halógeno.
 R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y grupo solubilizante.
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



25

Esquema II

El método que se muestra en el esquema II se usa para sintetizar el compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéutica aceptable del mismo:



5

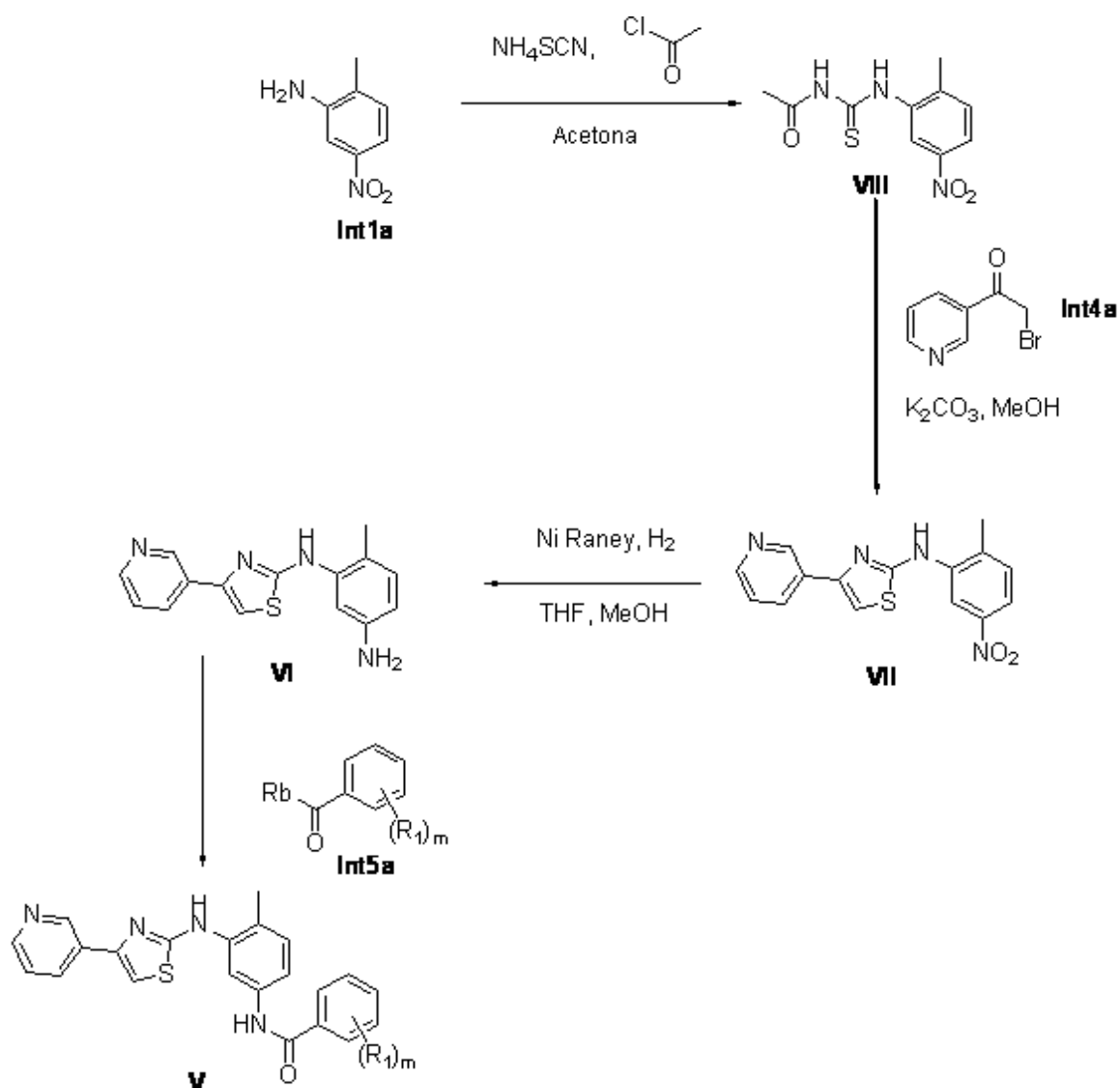
donde:

10 R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y grupo solubilizante.
m es 0-5.

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

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

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



El compuesto (V) se obtiene usando diferentes medios:

5

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

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

10

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

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

15

Ejemplo 1: 1-Acetil-3-(2-metil-5-nitrofenil)-tiourea

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

20

Rendimiento = 84%.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 12,37 (1H, s); 11,68 (1H, s); 8,68 (1H, d, J=2,5 Hz); 8,06 (1H, dd, J=8.4, 2,5 Hz); 7,58 (1H, d, J=8,4Hz); 2,33 (3H, s); 2,18 (3H, s).
MS (ES $^+$) m/z = 254,1 (M+H) $^+$; (ES $^-$) m/z = 252,3 (M-H) $^-$.
Pf = 205°C.

5

Ejemplo 2: (2-Metil-5-nitrofenil)-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-amina

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

10

Rendimiento = 95%.

15

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 9,83 (1H, s); 9,60 (1H, d, J=2,5Hz); 9,18 (1H, d, J=1,9Hz); 8,53 (1H, dd, J=4,6, 1,5Hz); 8,27 (1H, dt, J=8,0, 1,9Hz); 7,80 (1H, dd, J=8,2, 2,5Hz); 7,66 (1H, s); 7,48 (2H, m); 2,44 (3H, s).
MS (ES $^+$) m/z = 313,1 (M+H) $^+$; (ES $^-$) m/z = 311,3 (M-H) $^-$.
Pf = 225°C.

20

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

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

25

Rendimiento = 95%.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 9,20 (1H, s); 9,09 (1H, dd, J=2,3, 0,76 Hz); 9,48 (1H, dd, J=4,8, 1,7Hz); 8,20 (1H, dt, J=8,0, 2,1Hz); 7,42 (1H, ddd, J=7,8, 4,8, 0,8Hz); 7,38 (1H, s); 7,09 (1H, d, J=2,3Hz); 6,85 (1H, d, J=8,0Hz); 6,29 (1H, dd, J=8,0, 2,3Hz); 4,95 (1H, s); 2,10 (3H, s).

30

MS (ES $^+$) m/z = 283,1 (M+H) $^+$; (ES $^-$) m/z = 281,4.
Pf = 136°C.

Ejemplo 4: Derivado del N-[4-Metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

Método A

35

En un reactor y sometido a baja presión de nitrógeno, se añadió 4-Metil-N3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (95 g, 336,45 mmol) y diclorometano (2 l). A esta suspensión enfriada a una temperatura de 5°C se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio 2M en n-hexano (588 ml). La mezcla de reacción se llevó progresivamente a 15°C y se mantuvo 2 horas sometida a agitación. Se añadió éster metílico del ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico (100 g, 402,71 mmol) en diclorometano (200 ml) durante 10 minutos. Después de agitarla durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió gota a gota mediante una cánula a un reactor conteniendo 2N NaOH (2,1 l) enfriado a 5°C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se filtró el precipitado a través de Celite. Se extrajo la solución con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y se saturó con solución de cloruro sódico, se secó sobre MgSO $_4$ y se concentró al vacío. El sólido marrón obtenido se recrystalizó a partir de *i*-Pr $_2$ O para obtener 130,7 g (78%) de un polvo de color beige.

40

45

Método B

Preparación de cloruro de acilo

50

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

55

Acoplamiento de cloruro de acilo con aminotiazol

En una suspensión enfriada (0-5°C) de 4-Metil-N3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (0,8 eq) y tielamina (2,2 eq) en diclorometano (3 vol), la solución de cloruro de acilo (preparada anteriormente) se mantuvo a una temperatura inferior a 5°C. La mezcla de reacción se calentó a 25-30°C y se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. A la mezcla de reacción se añadieron metanol (2 vol) y agua (5 vol) y se agitó. Después de la separación de las capas se añadió metanol (2 vol), diclorometano (5 vol) y solución de hidróxido sódico (acuosa al 10% hasta que el pH fue de 9,5-10,0) y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y se saturó con una solución de cloruro sódico. La capa orgánica se concentró, se añadió etanol (2 vol) y se agitó. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió etanol y se agitó. El producto se filtró y se secó a 50-55°C en un desecador de bandejas al vacío.

60

65

Rendimiento = 65-75%.

Método C

5 A una solución de 4-metil-N3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (1,0 eq) en DMF (20 vol) se añadieron sucesivamente trietilamina (5 eq), 2-cloro-1-yoduro de metilpiridinio (2 eq) y ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. Luego, se diluyó la mezcla en éter dietílico y se lavó con agua y se saturó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando una elución de EtOAc al 100% para obtener un sólido amarillo.

10 Rendimiento = 51%.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 9,09 (1H, s, NH); 8,52 (1H, s a); 8,27 (1H, s); 8,13 (1H, s); 8,03 (1H, s); 7,85 (2H, d, J= 8,3Hz); 7,45 (2H, m); 7,21-7,38 (4H, m); 6,89 (1H, s); 3,56 (2H, s); 2,50 (8H, s a); 2,31 (6H, s a).

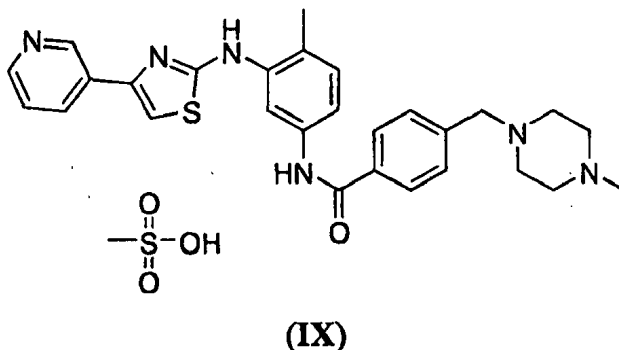
15 MS (CI) m/z = 499 (M+H)⁺.

EXAMPLE 5: Forma polimorfa de metanosulfonato de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida

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

REIVINDICACIONES

1. Una forma polimorfa del compuesto (IX), que permanece seca al 80% de humedad relativa y termodinámicamente estable a temperaturas por debajo de 200°C:



5 **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que tiene picos características, expresados en grados 2θ , a 7,269, 9,120, 11,038, 13,704, 14,481, 15,483, 15,870, 16,718, 17,087, 17,473, 18,224, 19,248, 19,441, 19,940, 20,441, 21,469, 21,750, 22,111, 23,319, 23,763, 24,120, 24,681, 25,754, 26,777, 28,975, 29,609, 30,073.

10 2. La forma polimorfa del compuesto (IX), de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada por** una calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra un único pico máximo a $237,49 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

3. Un método para preparar una forma polimorfa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende tratar 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-fenil]-benzamida con ácido metanosulfónico a una temperatura entre 20-80°C.

15 4. El método de la reivindicación 3, donde la reacción se realiza en un disolvente polar.

5. El método de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, donde la reacción se realiza usando 1,0 equivalente de ácido metanosulfónico.

20

