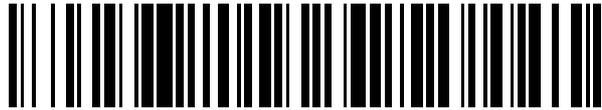


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 304**

51 Int. Cl.:

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2009 E 09775337 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2358689**

54 Título: **Derivados de benzotiazol como agentes anticancerosos**

30 Prioridad:

02.12.2008 JP 2008307581

25.05.2009 JP 2009125256

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

25.01.2016

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**OKANIWA, MASANORI;
TAKAGI, TERUFUMI y
HIROSE, MASAACKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 557 304 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 benzotiazol como agentes anticancerosos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico para uso, y en detalle se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una fuerte actividad inhibidora Raf para uso en la profilaxis o el tratamiento de cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Muchas actividades de células cancerosas tales como el crecimiento, la metástasis y la invasión tienen su causa en la transducción de señal intracelular de RTK: tirosina quinasas de receptor (EGFR, HER2, etc.), que es activada por la estimulación de factores de crecimiento y mutación, y la señal de activación de las mismas se transmite hacia abajo vía proteína RAS. Como mecanismo de transducción de señal intracelular vía Ras, el mecanismo Ras/Raf/MEK/ERK es el más conocido, que está profundamente implicado en el control de varias funciones celulares, tal como la proliferación celular, la movilidad celular, la transformación, la resistencia a apoptosis (muerte celular).

15 Para bloquear el mecanismo, los inhibidores de receptores de factor de crecimiento, por ejemplo, los inhibidores de receptor de factor de crecimiento epitelial (EGFR) gefitinib (marca comercial: Iressa), y erlotinib (marca comercial: Tarceva), y el anticuerpo inhibidor de receptor de factor de crecimiento epitelial de tipo 2 (HER2) trastuzumab (marca comercial: Herceptin) han llegado al mercado en los últimos años. Se ha demostrado que son efectivos para el tratamiento de algunos tipos de cáncer en la práctica clínica, tal como el cáncer de pulmón, el cáncer de mama. Adicionalmente, se ha demostrado que el anticuerpo inhibidor bevacizumab (marca comercial: Avastin) contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inhibe la activación de VEGFR en las células endoteliales neovasculares intratumorales y presenta una actividad antitumoral. Estos medicamentos suprimen el sistema de transducción de señal hacia abajo cuando presentan una actividad inhibidora del crecimiento tumoral en el cáncer que va a ser las células diana y las células endoteliales vasculares, a través de la inhibición de la actividad enzimática del receptor y de la inhibición de la activación de receptor.

25 Por otro lado, es bien sabido que el mecanismo Ras/Raf/MEK/ERK causa mutaciones altamente frecuentes en el cáncer. Se ha publicado que el gen Ras sufre una mutación de tipo activación en el codón 12, 13 ó 61 de diversos carcinomas, por ejemplo, aproximadamente el 90% del total de cáncer pancreático, aproximadamente el 35% del cáncer de pulmón de célula no pequeña, aproximadamente el 30% del cáncer hepático, y existen numerosos informes sobre la correlación entre la mutación Ras y el tumor maligno en desarrollo.

30 Con respecto al gen Raf, se ha publicado la mutación de activación en el dominio de quinasa de B-Raf en cáncer. Se sabe que la mutación B-Raf, particularmente V600E, se produce en diversos carcinomas, por ejemplo, aproximadamente el 60% del total de melanomas malignos, aproximadamente el 30% del cáncer de tiroides, aproximadamente el 15% del cáncer de colon. Particularmente, la quinasa B-Raf (V600E) tiene aproximadamente 13 veces más actividad de fosforilación MEK en comparación con la quinasa B-Raf natural, y la actividad de B-Raf está profundamente implicada en el crecimiento de cáncer que tiene una mutación en B-Raf.

35 En estos cánceres, las inhibiciones de la actividad de receptor de factor de crecimiento secuencia arriba y Ras no pueden suprimir el sistema de transducción de señal secuencia abajo de la quinasa Raf, que está activada constantemente. En este caso, puesto que no se puede esperar la supresión de la señal secuencia abajo (sistema de transducción de señal Raf/MEK/ERK), tampoco se puede esperar una actividad supresora de crecimiento tumoral. Por ejemplo, un melanoma que presenta una mutación B-Raf altamente frecuente es altamente metastásico y la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 6%, para lo cual no existe actualmente ningún fármaco terapéutico prometedor.

40 En el mecanismo Ras/Raf/MEK/ERK, la quinasa Raf es la molécula situada más abajo para ser activada por la mutación. Un compuesto que inhibe la actividad Raf se considera efectivo como fármaco terapéutico para cualquier cáncer provocado por una mutación del receptor de factor de crecimiento o por una activación excesiva por estimulación de ligandos, o por un cáncer causado por mutación de tipo activación de Ras.

45 La Raf es una serina/treonina quinasa, y se sabe que incluye tres isoformas de A-Raf, B-Raf y C-Raf. La Raf está activada por Ras y fosforila la molécula MEK situada secuencia abajo. La MEK activada fosforila a su vez ERK para transmitir la señal más hacia abajo. De las tres isoformas, la B-Raf quinasa muestra una actividad extremadamente fuerte de fosforilación de MEK en el estado basal, que es aproximadamente de 15 a 20 veces la actividad de quinasa A-Raf, actividad de quinasa C-Raf. Para someterse al proceso de activación, además, la C-Raf requiere la fosforilación de la 338^a serina del lazo de activación para obtener la máxima actividad (lo mismo para A-Raf). Sin embargo, se sabe que la B-Raf se activa fácilmente en comparación a la A-Raf y la c-Raf, ya que la secuencia correspondientes siempre está fosforilada.

55 Un compuesto que inhibe la actividad de quinasa B-Raf y de quinasa B-Raf mutante se considera que suprime la proliferación celular particularmente en el cáncer con mala prognosis. Consecuentemente, dicho compuesto se

convierte en un fármaco terapéutico para el cáncer para el cual un inhibidor de actividad enzimática de receptor de factor de crecimiento sea inefectivo.

5 Como inhibidores Raf, se conocen los derivados relacionados a sorafenib (documentos de patente 1 – 3, documento no patente 1), un derivado de bencilideno (documento de patente 4), los derivados de imidazol (documentos de patente 5 – 8), los derivados de piridilfurano (documentos de patente 9 – 12), los derivados de benzazol (documentos de patente 13 – 15), los derivados de tiazolopiridina (documentos de patente 16 y 17).

Como fármacos terapéuticos para el cáncer, además, se describen los derivados de benzotiazol en los documentos de patente 18 – 20.

El documento de patente 21 describe derivados de urea que inhiben tirosina quinasas tales como TIE-2 y Raf.

10 Referencias de la técnica anterior

Documento de patente 1: WO2000/42012

Documento de patente 2: WO2000/41698

Documento de patente 3: WO2002/62763

Documento de patente 4: WO99/10325

15 Documento de patente 5: WO2002/94808

Documento de patente 6: WO2002/24680

Documento de patente 7: WO2001/66539

Documento de patente 8: WO2001/66539

Documento de patente 9: WO2003/22838

20 Documento de patente 10: WO2003/22837

Documento de patente 11: WO2003/22836

Documento de patente 12: WO2003/22833

Documento de patente 13: WO2003/082272

Documento de patente 14: WO2005/032548

25 Documento de patente 15: WO2007/030377

Documento de patente 16: WO2006/071035

Documento de patente 17: WO2007/058482

Documento de patente 18: WO2002/044156

Documento de patente 19: WO2003/082272

30 Documento de patente 20: WO2005/032548

Documento de patente 21: WO2005/019192

Documentos no patente

Documento no patente 1: Current Pharmaceutical Design, 2000, 8, 2269-2278.

Sumario de la invención

35 Problemas a resolver por la invención

Un inhibidor Raf superior en la expresión eficiente, la farmacocinética, la solubilidad, la interacción con otros productos farmacéuticos, la seguridad (baja toxicidad) y la estabilidad es de esperar que muestre un efecto terapéuticamente superior. Actualmente, sin embargo, no se ha encontrado ninguna sustancia que satisfaga suficientemente los requisitos anteriores. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto superior en los puntos mencionados anteriormente y que sea suficientemente satisfactorio como producto farmacéutico.

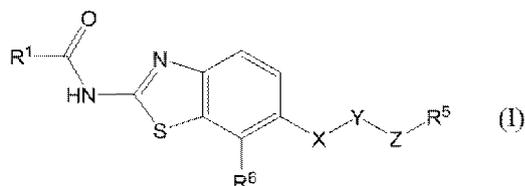
40

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento por resolver los problemas mencionados anteriormente y descubrieron que un compuesto representado por la siguiente fórmula presenta una actividad inhibidora de Raf superior, lo que dio como resultado la consecución de la presente invención.

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula

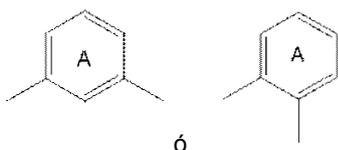


donde

10 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s);

X es -O- ó -NR²- donde R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

Y es



donde el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente está sustituido adicionalmente;

15 Z es un grupo representado por

(1) -NR³CO-,

(2) -NR³CO-W¹-,

(3) -NR³CO-W¹-O-,

(4) -NR³CO-W¹-O-W²-,

20 (5) -NR³CO-W¹-S-,

(6) -NR³CO-W¹-O-NR⁴-,

(7) -NR³COO-,

(8) -NR³CO-CO-,

(9) -NR³CONR⁴-,

25 (10) -NR³CONR⁴-W¹-,

(11) -NR³CONR⁴-W¹-O-, ó

(12) -CONR³-

donde R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆,

30 W¹ y W² son cada uno de forma independiente un grupo alquilenilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquilenilo C₂₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquinileno C₂₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo cicloalquileno C₃₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s);

R⁵ es un grupo de anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s); y

R⁶ es un grupo ciano;

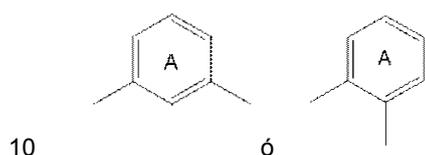
o una sal de los mismos (a veces abreviado como "compuesto (I)" en la presente especificación).

[2] El compuesto según el apartado anterior [1], donde R¹ es

- 5
- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s),
 - (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que tiene opcionalmente sustituyente(s), o
 - (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s),

X es -O-, -NH- ó -N(CH₃)-,

Y es



donde el anillo A es un anillo bencénico que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (1) Alquilo C₁₋₆, y
- (2) un átomo de halógeno,

Z es

- 15
- (1) -NR₃CO-,
 - (2) -NR₃CO-W1-,
 - (3) -NR₃CONR₄-, ó
 - (4) -CONR³-

donde cada símbolo es tal como se define en el apartado [1] mencionado anteriormente,

20 R⁵ es

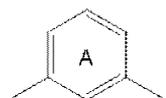
- (1) un fenilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), o
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes(s).

[3] El compuesto según el apartado [2] mencionado anteriormente donde R¹ es

- 25
- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆, o
 - (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

[4] El compuesto según el apartado [2] mencionado anteriormente donde X es -O-.

[5] El compuesto según el apartado [2] mencionado anteriormente donde Y es



30 donde el anillo A es un anillo bencénico que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (1) alquilo C₁₋₆, y
- (2) un átomo de halógeno.

[6] El compuesto según el apartado [2] mencionado anteriormente, donde Z es

(1) -NHCO-,

(2) -NHCO-W^{1b}-

donde W^{1b} es un grupo alquileo C₁₋₆,

5 (3) -NHCONH-, ó

(4) -CONH-.

[7] El compuesto según el apartado [2] mencionado anteriormente donde R⁵ es

(1) fenilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo halógeno,

10 (b) un alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) ciano,

(c) un alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(i) un átomo de halógeno, y

15 (ii) ciano,

(d) un cicloalquilo C₃₋₈ que tiene opcionalmente de 1 a 3 ciano, y

(e) alquinilo C₂₋₆, ó

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

20 (a) un átomo de halógeno,

(b) un alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,

(c) cicloalquilo C₃₋₈, y

(d) fenilo.

25 [8] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es 2-cloro-N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonyl)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metietil)benzamida, o una sal de la misma.

[9] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es 2-cloro-N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonyl)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metietil)benzamida.

[10] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

30 [11] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

[12] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[3-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

35 [13] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[3-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

[14] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[3-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

[15] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[3-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

40 [16] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

[17] El compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-{{3-(trifluorometil)fenil}acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

[18] Un medicamento que comprende el compuesto según el apartado [1] mencionado anteriormente.

[19] El compuesto del apartado [1] mencionado anteriormente para uso en la profilaxis o el tratamiento de cáncer.

5 Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad de inhibición de Raf (en particular, actividad de inhibición de B-Raf) y puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de cáncer, un inhibidor de crecimiento cancerígeno y un agente supresor de metástasis cancerígena.

Descripción detallada de la invención

10 En la presente especificación, el “átomo de halógeno” es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente especificación, el “(grupo) alquilo C₁₋₆” incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo.

15 En la presente especificación, el “(grupo) alqueno C₂₋₆” incluye, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo.

20 En la presente especificación, el “(grupo) alquino C₂₋₆” incluye, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo.

En la presente especificación, el “(grupo) alcoxi C₁₋₆” incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi.

En la presente especificación, el “(grupo) alcoxi-carbonilo C₁₋₆” incluye, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo.

25 En la presente especificación, el “(grupo) mono alquilamino C₁₋₆” incluye, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, terc-butilamino.

En la presente especificación, el “(grupo) di-alquilamino C₁₋₆” incluye, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di-terc-butilamino.

30 En la presente especificación, el “(grupo) cicloalquilo C₃₋₈” incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

En la presente especificación, el “(grupo) cicloalqueno C₃₋₈” incluye, por ejemplo, ciclopropenilo (p.ej., 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (p.ej., 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (p.ej., 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (p.ej., 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo).

En la presente especificación, el “(grupo) arilo C₆₋₁₀” incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo.

35 En la presente especificación, el “grupo heterocíclico” incluye un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

En la presente especificación, el “grupo heterocíclico aromático” incluye un grupo heterocíclico aromático monocíclico y un grupo heterocíclico aromático condensado.

40 Los ejemplos de “grupo heterocíclico aromático monocíclico” incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente, de 5 ó 6 miembros), y como átomos constituyentes del anillo, además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), tal como furilo (p.ej., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (p.ej., 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (p.ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (p.ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (p.ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (p.ej., 2-pirazinilo), pirrolilo (p.ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (p.ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (p.ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (p.ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (p.ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (p.ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (p.ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (p.ej., 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (p.ej., 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (p.ej., 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (p.ej., tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (p.ej., 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo).

Los ejemplos de “grupo heterocíclico aromático condensado” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos condensados de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo en el que se condensan el grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros mencionado anteriormente y un anillo C_{6-10} ; y un grupo en el que se condensan los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros mencionados anteriormente, tal como quinolilo (p.ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (p.ej., 3-isoquinolilo), quinazolilo (p.ej., 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (p.ej., 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (p.ej., 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (p.ej., 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (p.ej., 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (p.ej., 7-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (p.ej., 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (p.ej., bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (p.ej., 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (p.ej., indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (p.ej., 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (p.ej., 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (p.ej., 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridinilo (p.ej., tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (p.ej., 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (p.ej., 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (p.ej., 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (p.ej., pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo).

En la presente especificación, el “grupo heterocíclico no aromático” incluye un grupo heterocíclico no aromático monocíclico y un grupo heterocíclico no aromático condensado.

Los ejemplos de “grupo heterocíclico no aromático monocíclico” incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente, de 5 ó 6 miembros), y como átomos constituyentes del anillo además de los átomos de carbono, entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno, tal como azetidínilo (p.ej., 1-azetidínilo, 2-azetidínilo), pirrolidínilo (p.ej., 1-pirrolidínilo, 2-pirrolidínilo), piperidínilo (p.ej., piperidino, 2-piperidínilo, 3-piperidínilo, 4-piperidínilo), morfolínilo (p.ej., morfolino), tiomorfolínilo (p.ej., tiomorfolino), piperazinilo (p.ej., 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), oxazolidínilo (p.ej., oxazolidin-2-ilo), tiazolidínilo (p.ej., tiazolidin-2-ilo), dihidrotiopiranilo (p.ej., dihidrotiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), imidazolidínilo (p.ej., imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolínilo (p.ej., oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (p.ej., tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (p.ej., imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (p.ej., 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (p.ej., 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (p.ej., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (p.ej., 2-piranilo-4-piranilo), tetrahidropiranilo (p.ej., 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (p.ej., 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (p.ej., 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (p.ej., 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (p.ej., 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (p.ej., tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidínilo (p.ej., pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (p.ej., pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (p.ej., tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotiazolilo (p.ej., 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotiazolilo (p.ej., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepanilo (p.ej., 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), dihidropiridilo (p.ej., dihidropiridin-1-ilo, dihidropiridin-2-ilo, dihidropiridin-3-ilo, dihidropiridin-4-ilo), tetrahidropiridilo (p.ej., tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropiridin-2-ilo, tetrahidropiridin-3-ilo, tetrahidropiridin-4-ilo).

Los ejemplos de “grupo heterocíclico no aromático condensado” incluyen un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo en el que se condensan el grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros mencionado anteriormente y un grupo anillo C_{6-10} ; un grupo en el que se condensan los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros mencionados anteriormente; un grupo en el que se condensan el grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros mencionado anteriormente y el grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros mencionado anteriormente; un grupo obtenido por saturación parcial de dichos grupos, tal como dihidroindolilo (p.ej., 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (p.ej., 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (p.ej., 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), tetrahidrobenzofuranilo (p.ej., 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), dihidrobenzodioxinilo (p.ej., 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (p.ej., 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), cromenilo (p.ej., 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (p.ej., 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolinilo (p.ej., 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolinilo (p.ej., 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (p.ej., 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (p.ej., 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (p.ej., 1,4-dihidroftalazin-4-ilo).

En la presente especificación, el “grupo alquilenilo C_{1-6} ” incluye, por ejemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(C_3H_7)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

En la presente especificación, el “grupo alquilenilo C_{2-6} ” incluye, por ejemplo, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH=CH-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$.

En la presente especificación, el “grupo alquilenilo C_{2-6} ” incluye, por ejemplo, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$.

En la presente especificación, el “grupo cicloalquileo C_{3-6} ” incluye, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno (p.ej., 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno), ciclopentileno (p.ej., 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno), ciclohexileno (p.ej., 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno).

A continuación se explican los sustituyentes de la fórmula (I).

- 5 En la fórmula (I), R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s).

10 El “grupo alquilo C_{1-6} ” del “grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para R^1 opcionalmente tiene entre 1 y 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen los sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Grupo sustituyente A:

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) ciano;
- (3) nitro;
- 15 (4) hidroxilo;
- (5) cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- (a) un átomo de halógeno, y
- (b) ciano;
- (6) arilo C_{6-10} que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- 20 (a) un átomo de halógeno, y
- (b) ciano;
- (7) alcoxi C_{1-6} que opcionalmente tiene entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados entre
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) ciano,
- 25 (c) cicloalquilo C_{3-8} que tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno,
- (d) cicloalqueno C_{3-8} que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno, y
- (e) arilo C_{6-10} que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno;
- (8) alqueno C_{6-10} que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (p.ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo);
- 30 (9) alquino C_{2-6} que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (p.ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo);
- (10) cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo);
- (11) cicloalqueno C_{3-8} que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (p.ej., ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno);
- 35 (12) arilo C_{6-10} que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (p.ej., fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo);
- (13) alquilaminosulfonilo C_{1-6} (p.ej., metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo);
- (14) di alquilaminosulfonilo C_{1-6} (p.ej., dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, dipropilaminosulfonilo);
- (15) carbamilo;
- 40 (16) alquilamino C_{1-6} carbonilo (p.ej., metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo);
- (17) di alquilamino C_{1-6} carbonilo (p.ej., dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo);

- (18) formilo;
- (19) alquilo C₁₋₆ carbonilo (p.ej., acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo);
- (20) alquenil C₂₋₆ carbonilo (p.ej., etenilcarbonilo, propenilcarbonilo, butenilcarbonilo, pentenilcarbonilo, hexenilcarbonilo);
- 5 (21) alquiniil C₂₋₆ carbonilo (p.ej., etenilcarbonilo, propinilcarbonilo, butinilcarbonilo, pentinilcarbonilo, hexinilcarbonilo);
- (22) cicloalquil C₃₋₈ carbonilo (p.ej., ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);
- (23) cicloalquenilo C₃₋₈ carbonilo (p.ej., ciclopropenilcarbonilo, ciclobutenilcarbonilo, ciclopentenilcarbonilo, ciclohexenilcarbonilo);
- (24) arilcarbonilo C₆₋₁₀ (p.ej., benzoilo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo);
- 10 (25) cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₁₋₆ carbonilo (p.ej., ciclopropilmetilcarbonilo, ciclopropiletilcarbonilo, ciclobutilmetilcarbonilo, ciclopentilmetilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, ciclohexiletalcarbonilo);
- (26) cicloalquenilo C₃₋₈ alquilo C₁₋₆ carbonilo (p.ej., ciclopentenilmetilcarbonilo, ciclohexenilmetilcarbonilo, ciclohexeniletalcarbonilo, ciclohexenilpropilcarbonilo);
- (27) arilo C₆₋₁₀ alquilo C₁₋₆ carbonilo (p.ej., bencilcarbonilo, feniletalcarbonilo);
- 15 (28) heterociclicarbonilo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (p.ej., furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, isooxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirazolilcarbonilo);
- (29) heterociclicarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (p.ej., benzofurilcarbonilo, isobenzofurilcarbonilo, benzotienilcarbonilo, isobenzotienilcarbonilo, indolilcarbonilo, isoindolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, bencimidazolilcarbonilo, benzoxazolilcarbonilo);
- 20 (30) heterociclicarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (p.ej., oxiranilcarbonilo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, tietanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo, tioranilcarbonilo, piperidinilcarbonilo);
- (31) alquilsulfonilo C₁₋₆ (p.ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo);
- (32) alqueniilsulfonilo C₂₋₆ (p.ej., etenilsulfonilo, propeniilsulfonilo);
- 25 (33) alquiniilsulfonilo C₂₋₆ (p.ej., etiniilsulfonilo, propiniilsulfonilo);
- (34) cicloalquilsulfonilo C₃₋₈ (p.ej., ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo);
- (35) cicloalqueniilsulfonilo C₃₋₈ (p.ej., ciclopropeniilsulfonilo, ciclobuteniilsulfonilo);
- (36) arilsulfonilo C₆₋₁₀ (p.ej., fenilsulfonilo);
- (37) cicloalquil C₃₋₈ alquilsulfonilo C₁₋₆ (p.ej., ciclopropilmetilsulfonilo);
- 30 (38) cicloalquenil C₃₋₈ alquilsulfonilo C₁₋₆ (p.ej., ciclopentenilmetilsulfonilo);
- (39) aril C₃₋₈ alquilsulfonilo C₁₋₆ (p.ej., bencilsulfonilo);
- (40) heterociclicilsulfonilo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (p.ej., furilsulfonilo, tienilsulfonilo, piridilsulfonilo);
- (41) heterociclicilsulfonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros (p.ej., benzofurilsulfonilo, isobenzofurilsulfonilo);
- (42) heterociclicilsulfonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (p.ej., oxiraniilsulfonilo, azetidiniilsulfonilo);
- 35 (43) amino;
- (44) mono alquilamino C₁₋₆;
- (45) di alquilamino C₁₋₆;
- (46) mono (alquilcarbonilo C₁₋₆) amino que tiene opcionalmente entre 1 y 3 átomos de halógeno (p.ej., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino);
- 40 (47) mono (cicloalquilcarbonilo C₃₋₈) amino (p.ej., ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino);

- (48) mono (arilcarbonilo C₆₋₁₀) amino que tiene opcionalmente entre 1 y 3 átomos de halógeno (p.ej., benzoilamino);
- (49) mono (heterociclilcarbonilo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros) amino (p.ej., furilcarbonilamino, tienilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, isooxazolilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino, isotiazolilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, pirazolilcarbonilamino);
- 5 (50) mono (heterociclilcarbonilo aromático condensado de 8 a 12 miembros) amino (p.ej., benzofurilcarbonilamino, isobenzofurilcarbonilamino, benzotienilcarbonilamino, isobenzotienilcarbonilamino);
- (51) mono (heterociclilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) amino (p.ej., oxiranilcarbonilamino, azetidilcarbonilamino, oxetanilcarbonilamino);
- (52) tiol;
- 10 (53) alquilsulfanilo C₁₋₆ (p.ej., metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- (54) alqueniilsulfanilo C₂₋₆ (p.ej., etenilsulfanilo, propeniilsulfanilo);
- (55) alquiniilsulfanilo C₂₋₆ (p.ej., etiniilsulfanilo, propiniilsulfanilo);
- (56) cicloalquilsulfanilo C₃₋₈ (p.ej., ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo);
- (57) cicloalqueniilsulfanilo C₃₋₈ (p.ej., ciclopropeniilsulfanilo, ciclobuteniilsulfanilo);
- 15 (58) arilsulfanilo C₆₋₁₀ (p.ej., fenilsulfanilo);
- (59) cicloalquil C₃₋₈ alquilsulfanilo C₁₋₆ (p.ej., ciclopropilmetilsulfanilo);
- (60) cicloalqueniil C₃₋₈ alquilsulfanilo C₁₋₆ (p.ej., ciclopentenilmetilsulfanilo);
- (61) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (p.ej., furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo);
- 20 (62) grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros (p.ej., benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo);
- (63) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (p.ej., oxiranilo, azetidilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tioranilo, piperidinilo, piperazinilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 alquilos C₁₋₆;
- 25 (64) heterocicliloxi aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (p.ej., furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isooxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, piridiloxi, pirazoliloxi);
- (65) heterocicliloxi aromático condensado de 8 a 12 miembros (p.ej., benzofuriloxi, isobenzofuriloxi, benzotieniloxi, isobenzotieniloxi, indoliloxi, isoindoliloxi, indazoliloxi, bencimidazoliloxi, benzoxazoliloxi);
- 30 (66) heterocicliloxi no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (p.ej., oxiraniloxi, azetidiloxi, oxetaniloxi, tietaniloxi, pirrolidiniloxi, tetrahidrofuriloxi, tioraniloxi, piperidiniloxi);
- (67) alquilsulfino C₁₋₆ (p.ej., metilsulfino, etilsulfino);
- (68) alqueniilsulfino C₂₋₆ (p.ej., etenilsulfino, propeniilsulfino);
- (69) alquiniilsulfino C₂₋₆ (p.ej., etiniilsulfino, propiniilsulfino);
- (70) cicloalquilsulfino C₃₋₈ (p.ej., ciclopropilsulfino, ciclobutilsulfino);
- 35 (71) cicloalqueniilsulfino C₃₋₈ (p.ej., ciclopropeniilsulfino, ciclobuteniilsulfino);
- (72) arilsulfino C₆₋₁₀ (p.ej., fenilsulfino);
- (73) cicloalquil C₃₋₈ alquilsulfino C₁₋₆ (p.ej., ciclopropilmetilsulfino);
- (74) cicloalqueniil C₃₋₈ alquilsulfino C₁₋₆ (p.ej., ciclopentenilmetilsulfino);
- (75) alquilamino C₁₋₆ tiocarbonilo (p.ej., metilaminotiocarbonilo, etilaminotiocarbonilo, propilaminotiocarbonilo);
- 40 (76) di alquilaminotiocarbonilo C₁₋₆ (p.ej., dimetilaminotiocarbonilo, dietilaminotiocarbonilo, dipropilaminotiocarbonilo);
- (77) carboxi;

(78) alcoxi C₁₋₆ carbonilo;

(79) alqueniloxi C₂₋₆ carbonilo (p.ej., eteniloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo, hexeniloxicarbonilo);

5 (80) alquinoxiloxi C₂₋₆ carbonilo (p.ej., etiniloxicarbonilo, propiniloxicarbonilo, butiniloxicarbonilo, pentiniloxicarbonilo, hexiniloxicarbonilo);

(81) cicloalquiloxi C₃₋₈ carbonilo (p.ej., ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo);

(82) cicloalqueniloxi C₃₋₈ carbonilo (p.ej., ciclopropeniloxicarbonilo, ciclobuteniloxicarbonilo, ciclopenteniloxicarbonilo, ciclohexeniloxicarbonilo);

10 (83) ariloxi C₆₋₁₀ carbonilo (p.ej., feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo);

(84) cicloalquilo C₃₋₈ alcoxycarbonilo C₁₋₆ (p.ej., ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclopropiletiloxicarbonilo, ciclobutilmetiloxicarbonilo, ciclopentilmetiloxicarbonilo, ciclohexilmetiloxicarbonilo, ciclohexiletiloxicarbonilo);

(85) cicloalquenoil C₃₋₈ alcoxycarbonilo C₁₋₆ (p.ej., ciclopentenilmetiloxicarbonilo, ciclohexenilmetiloxicarbonilo, ciclohexeniletiloxicarbonilo, ciclohexenilpropiloxicarbonilo);

15 y

(86) arilo C₆₋₁₀ alcoxycarbonilo C₁₋₆ (p.ej., fenilmetiloxicarbonilo, feniletiloxicarbonilo).

El "grupo cicloalquilo C₃₋₈" del "grupo cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R¹ opcionalmente tiene entre 1 y 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados entre

20 (1) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y ciano;

(2) oxo; y

(3) el grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25 Los ejemplos de "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R¹ incluyen un grupo heterocíclico aromático (p.ej., un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros), un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros), y un grupo heterocíclico no aromático (p.ej., un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros), un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 12 miembros).

30 El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R¹ opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.

Cuando el "grupo heterocíclico" es un grupo heterocíclico aromático, los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados entre

35 (1) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y ciano; y

(2) el grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Cuando el "grupo heterocíclico" es un grupo heterocíclico no aromático, los ejemplos de dicho sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados entre

40 (1) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y ciano;

(2) oxo; y

(3) el grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

R¹ preferiblemente es

45 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s),

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s), o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s),

más preferiblemente,

5 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s), o

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s),

aún más preferiblemente,

10 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) que opcionalmente tiene un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo); o

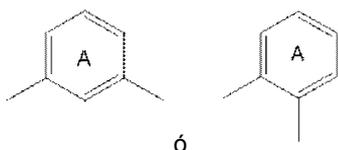
(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo).

En la fórmula (I), X es -O- ó -NR²- donde R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

Cuando X es -NR²-, R² preferiblemente es un átomo de hidrógeno o metilo.

X preferiblemente es -O-, -NH- ó -N(CH₃)-, más preferiblemente, -O-.

15 En la fórmula (I), Y es



donde el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente tiene sustituyentes adicionales.

20 El anillo de benceno del “anillo bencénico que opcionalmente tiene sustituyentes adicionales” para el anillo A opcionalmente tiene, además del grupo -X- y del grupo -Z-, de 1 a 4 (preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y ciano; y

25 (2) el grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

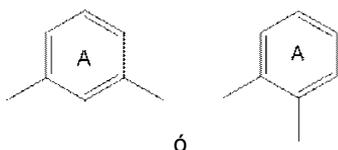
El anillo A preferiblemente es un anillo de benceno que opcionalmente tiene de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo), y

(2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

30 más preferiblemente, un anillo de benceno que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro).

Preferiblemente, Y es



35 donde el anillo A es un anillo bencénico que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo), y

(2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro)

preferiblemente, un anillo de benceno que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) átomos de halógeno (particularmente, átomos de flúor, átomos de cloro),

más preferiblemente,



5

donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C1-6 (particularmente, metilo), y

(2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro)

10 preferiblemente, un anillo de benceno que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) átomos de halógeno (particularmente, átomos de flúor, átomos de cloro),

más preferiblemente,



15 donde R^A y R^B son cada uno de manera independiente un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro).

En la fórmula (I), Z es un grupo representado por

(1) -NR³CO-,

(2) -NR³CO-W¹-,

(3) -NR³CO-W¹-O-,

20 (4) -NR³CO-W¹-O-W²-,

(5) -NR³CO-W¹-S-,

(6) -NR³CO-W¹-O-NR⁴-,

(7) -NR³COO-,

(8) -NR³CO-CO-,

25 (9) -NR³CONR⁴-,

(10) -NR³CONR⁴-W¹-,

(11) -NR³CONR⁴-W¹-O-, ó

(12) -CONR³-

30 donde R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, W¹ y W² son cada uno de forma independiente un grupo alquileo C₁₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquenileno C₂₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquinileno C₂₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo cicloalquileo C₃₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s).

35 El "grupo alquileo C₁₋₆" del "grupo alquileo C₁₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para W¹ ó W² opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo alquileo C₂₋₆" del "grupo alquileo C₂₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para W¹ ó W² opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 5 El "grupo alquilileno C₂₋₆" del "grupo alquilileno C₂₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para W¹ ó W² opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 10 El "grupo cicloalquileo C₃₋₆" del "grupo cicloalquileo C₃₋₆ que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para W¹ ó W² opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y ciano;

(2) oxo; and

- 15 (3) el grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En una realización preferible, Z es

(1) -NR³CO-;

(2) -NR³CO-W¹-;

- 20 (3) -NR³CONR⁴-; ó

(4) -CONR³-

donde cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente.

En una realización más preferible, Z es

(1) -NHCO-;

- 25 (2) -NHCO-W^{1b}-

donde W^{1b} es un grupo alquileo C₁₋₆ (particularmente, -CH₂-, -CH(CH₃)₂-);

(3) -NHCONH-; ó

(4) -CONH-.

En una realización más preferible, Z es

- 30 (1) -NHCO-;

(2) -NHCO-CH₂-

(3) -NHCONH-; ó

(4) -CONH-.

En una realización aún más preferible, Z es

- 35 (1) -NHCO-;

(2) -NHCO-CH(CH₃)₂-;

(3) -NHCONH-; ó

(4) -CONH-.

En la fórmula (I), R⁵ es un grupo de anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s).

- 40 Los ejemplos de "grupo de anillo de 5 ó 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁵ incluyen

- (1) ciclopentilo,
 (2) ciclohexilo,
 (3) ciclopentenilo (p.ej., 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo),
 (4) ciclohexenilo (p.ej., 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo),
 5 (5) fenilo,
 (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (p.ej., furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo),
 10 (7) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (p.ej., pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiopiranilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, idoxolilo, dioxolanilo, dihidrooxadizaolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1,-dioxitetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofurilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidrotriazolilo, tetrahidrotriazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo).
- El "grupo de anillo de 5 ó 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R⁵ opcionalmente tiene de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.
 15 Cuando el "grupo de anillo de 5 ó 6 miembros" es ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen los seleccionados entre
 20 (1) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y ciano;
 (2) alquinilo C₂₋₆; y
 (3) el grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- Cuando el "grupo de anillo de 5 ó 6 miembros" es ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados entre
 25 (1) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y ciano;
 (2) oxo; y
 30 (3) el grupo sustituyente A mencionado anteriormente. Cuando hay presentes varios sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- Preferiblemente, R⁵ es
 (1) fenilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), o
 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que tiene opcionalmente sustituyente(s),
 35 más preferiblemente,
 (1) fenilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 (b) un alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre
 40 (i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y
 (ii) ciano,
 (c) un alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre
 (i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(d) un cicloalquilo C₁₋₆ (particularmente, ciclopropilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 cianos, y

(e) alquilo C₂₋₆ (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o

5 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de bromo),

(b) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (particularmente, átomos de flúor),

(c) cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo), y

10 (d) fenilo.

En la fórmula (I), R⁶ es un grupo ciano.

Un compuesto en el que R⁶ es un grupo ciano tiene una elevada actividad inhibidora de Raf. Un compuesto en el que R⁶ es un grupo ciano tiene una elevada actividad supresora de fosforilación de señal hacia abajo (MEK, ERK y similares) en un sistema celular.

15 Los ejemplos específicos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes:

Compuesto (A):

Un compuesto de fórmula (I), donde

R¹ es

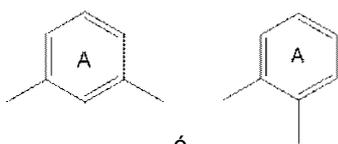
(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s),

20 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s), o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que opcionalmente tiene sustituyente(s);

X es -O- -NH- ó -N(CH₃)-;

Y es



25 donde el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente tiene de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo), y

(2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro)

30 preferiblemente un anillo de benceno que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) átomos de halógeno (particularmente, átomos de flúor, átomos de cloro);

Z es

(1) -NR³CO-;

(2) -NR³CO-W¹-;

35 (3) -NR³CONR⁴-; o

(4) -CONR³-

donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente;

R⁵ es

(1) fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s);

5 R⁶ es un grupo ciano,

o una sal del mismo.

Compuesto (B):

Un compuesto de fórmula (I), donde

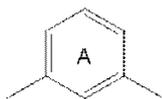
R¹ es

10 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo); o

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo);

X es -O-;

15 Y es



donde el anillo A es un anillo bencénico que tiene opcionalmente entre 1 y 3 (preferiblemente 1 ó 2) sustituyentes seleccionados entre

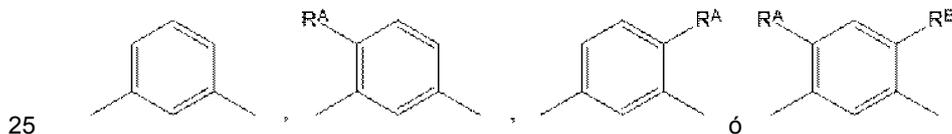
(1) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo), y

20 (2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

preferiblemente, un anillo bencénico que opcionalmente tiene de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) átomos de halógeno (particularmente, átomos de flúor, átomos de cloro),

preferiblemente,

Y es



donde R^A y R^B son cada uno de manera independiente un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

Z es

(1) -NHCO-,

30 (2) -NHCO-W^{1b}-,

donde W^{1b} es un grupo alquileo C₁₋₆ (particularmente, -CH₂-, -CH(CH₃)₂-);

(3) -NHCONH-, o

(4) -CONH-;

R⁵ es

(1) fenilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre

5 (i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(c) un alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que tiene opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre

(i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y

10 (ii) ciano,

(d) cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene entre 1 y 3 cianos (particularmente, ciclopropilo), y

(e) alquinilo C₂₋₆ (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre

15 (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de bromo),

(b) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(c) cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo), y

(d) fenilo;

20 R⁶ es un grupo ciano,

o una sal del mismo.

Compuesto C:

Un compuesto de la fórmula (I) donde

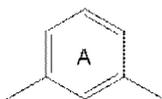
R¹ es

25 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) que opcionalmente tiene un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente, de 5 ó 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 alquilos C₁₋₆ (particularmente, metilo); o

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo);

X es -O-;

30 Y es



donde el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes (preferiblemente 1 ó 2) seleccionados entre

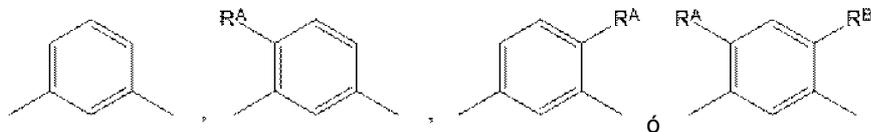
(1) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo), y

35 (2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

preferiblemente, un anillo bencénico que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

preferiblemente,

Y es



5 donde R^A y R^B son cada uno de manera independiente un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

Z es

- (1) -NHCO-;
- (2) -NHCO-CH₂-;
- (3) -NHCONH-; ó
- 10 (4) -CONH-;

R^5 es

- (1) fenilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (b) un alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre
- 15 (i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y
- (ii) ciano,
- (c) un alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que tiene opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre
- 20 (i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y
- (ii) ciano,
- (d) cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 cianos, y
- (e) alquino C₂₋₆ (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo; especialmente, pirazolilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre
- 25 (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de bromo),
- (b) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
- (c) cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo), y
- 30 (d) fenilo;

R^6 es un grupo ciano,

o una sal del mismo.

Compuesto (D):

Un compuesto de fórmula (I) en el que

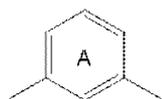
35 R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) (particularmente, piperazinilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo); o

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopropilo);

5 X es -O-;

Y es



donde el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes (preferiblemente 1 ó 2) seleccionados entre

10 (1) alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo), y

(2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

preferiblemente, un anillo bencénico que tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) átomos de halógeno (particularmente, átomos de flúor, átomos de cloro),

preferiblemente,

15 Y es



donde R^A y R^B son cada uno de manera independiente un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

Z es

20 (1) -NHCO-;

(2) -NHCO- CH_2 -;

(3) -NHCONH-; ó

(4) -CONH-;

R^5 es

25 (1) fenilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, isopropilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre

(i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y

30 (ii) ciano,

(c) un alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi, isopropoxi, terc-butoxi) que tiene opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre

(i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y

(ii) ciano,

(d) cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 cianos, y

(e) alquino C₂₋₆ (particularmente, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo); o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (particularmente, pirazolilo, piridilo; especialmente, pirazolilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre

- 5 (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de bromo),
 (b) alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, terc-butilo) que opcionalmente tiene entre 1 y 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
 (c) cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo), y
 (d) fenilo;

10 R⁶ es un grupo ciano,
 o una sal del mismo.

Compuesto (E):

2-cloro-N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metietil)benzamida (Ejemplo 3),

15 N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 32),

N-{7-ciano-6-[3-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 50),

20 N-{7-ciano-6-[3-((6-trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 51),

N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 53),

o una sal de los mismos.

Compuesto (F):

25 2-cloro-N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metietil)benzamida (Ejemplo 3),

N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 32),

30 N-{7-ciano-6-[3-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 50),

N-{7-ciano-6-[3-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 51),

N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 53).

35 Cuando el compuesto (I) es una sal, los ejemplos de dicha sal incluyen una sal de metal, una sal de amonio, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con un aminoácido básico o ácido. Los ejemplos preferibles de sal de metal incluyen sal de metal alcalino tal como sal sódica, sal potásica; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario; sal de aluminio.
 40 Los ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciticlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido básico incluyen
 45 una sal con arginina, lisina, ornitina, y los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico.

- De éstas, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, se puede mencionar una sal inorgánica tal como una sal de metal alcalino (p.ej., sal sódica, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (p.ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, por ejemplo, se puede mencionar una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o una sal con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.
- 5 Los métodos de producción del compuesto (I) se describen a continuación.
- 10 En las siguientes reacciones, cada uno de los compuestos e intermedios sintéticos que van a ser usados como materiales de partida puede ser una sal. Los ejemplos de tales sales incluyen las indicadas como ejemplos de sales para el compuesto (I).
- 15 En las siguientes reacciones, el producto resultante puede usarse como una mezcla de reacción o como un producto sin purificar para la siguiente reacción. Alternativamente, puede aislarse de la mezcla de reacción mediante un medio de separación conocido per se (p.ej., recristalización, destilación, cromatografía), y usarse para la siguiente reacción.
- 20 En las siguientes reacciones, a menos que se indique lo contrario, la reacción de alquilación, hidrólisis, la reacción de aminación, la reacción de amidación, la reacción de esterificación, la reacción de eterificación, la reacción de oxidación, la reacción de reducción, la reacción de acilación, la reacción de ureación, la reacción de acoplamiento de arilo, se llevan a cabo según los métodos conocidos per se (p.ej., el método descrito en ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989; el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989).
- 25 En las siguientes reacciones, un grupo funcional intramolecular del compuesto obtenido también puede ser convertido en un grupo funcional objetivo combinando reacciones químicas conocidas per se. Los ejemplos de reacción química incluyen reacción de alquilación, hidrólisis, reacción de amidación, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de eterificación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de acoplamiento de arilo, desprotección.
- 30 En las siguientes reacciones, cuando el compuesto material de partida o el intermedio sintético tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo mercapto como sustituyente, se puede introducir en dichos grupos un grupo protector usado generalmente en la química de péptidos, y el compuesto objetivo puede obtenerse eliminando dicho grupo protector según sea necesario después de la reacción.
- 35 Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen el grupo formilo, grupo alquilo C₁₋₆ carbonilo, grupo alcoxi C₁₋₆ carbonilo, grupo benzoilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ carbonilo (p.ej., bencilcarbonilo), grupo aralquilo C₇₋₁₄ carbonilo (p.ej., benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), grupo tritilo, grupo ftaloilo, grupo N,N-dimetilaminometileno, grupo sililo sustituido (p.ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alquenilo C₂₋₆ (p.ej., 1-alilo). Estos grupos tienen opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- 40 Los ejemplos de grupo protectores de carboxilo incluyen el grupo alquilo C₁₋₆, grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p.ej., bencilo), grupo fenilo, grupo tritilo, grupo sililo de sustitución (p.ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alquenilo C₂₋₆ (p.ej., 1-alilo). Estos grupos opcionalmente tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- 45 Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen el grupo alquilo C₁₋₆, grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p.ej., bencilo), grupo formilo, grupo alquilo C₁₋₆ carbonilo, grupo benzoilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ carbonilo (p.ej., bencilcarbonilo), grupo tetrahidropirano, grupo 2-tetrahidrofuranilo, grupo sililo sustituido (p.ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), grupo alquenilo C₂₋₆ (p.ej., 1-alilo), pueden mencionarse. Estos grupos tienen opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- 50 Los ejemplos de grupos protectores de carbonilo incluyen acetal cíclico (p.ej., 1,3-dioxano), acetal no cíclico (di-alkil-C₁₋₆-acetal).
- 55 Los ejemplos de grupos protectores de mercapto incluyen el grupo alquilo C₁₋₆, grupo fenilo, grupo tritilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p.ej., bencilo), grupo alquilo C₁₋₆ carbonilo, grupo benzoilo, grupo aralquilo C₇₋₁₀ carbonilo (p.ej., bencilcarbonilo), grupo alcoxi C₁₋₆ carbonilo, grupo ariloxi C₆₋₁₄ carbonilo (p.ej., feniloxycarbonilo), grupo aralquilo C₇₋₁₄ carbonilo (p.ej., benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), grupo 2-tetrahidropirano, grupo alquilamino C₁₋₆ carbonilo (p.ej., metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo). Estos grupos tienen opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- Los grupos protectores mencionados anteriormente pueden eliminarse empleando un método de desprotección conocido per se (p.ej., el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1980)).

Las abreviaturas usadas en las siguientes reacciones se explican a continuación.

Los ejemplos de "hidrocarburos halogenados" como disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano.

Los ejemplos de "hidrocarburos aromáticos" como disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno.

5 Los ejemplos de "alcoholes" como disolvente incluyen metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, fenol.

Los ejemplos de "éteres" como disolvente incluyen dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano.

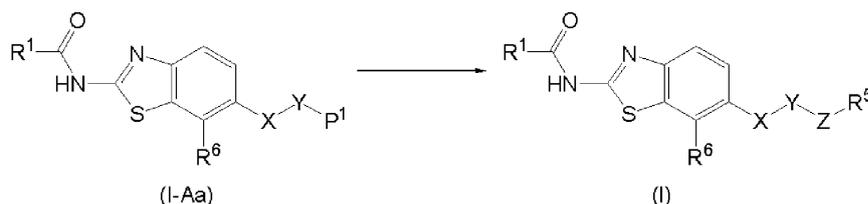
En las siguientes reacciones, base significa una base inorgánica o una base orgánica. Los ejemplos de dicha base incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, N-etildiisopropilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido potásico, hidruro sódico, amida sódica, diazabiciloundeceno (DBU).

En las siguientes reacciones, los ejemplos de sal de amonio incluyen hidrocloreto de piridina, hidrobromuro de piridina, p-toluenosulfonato de piridina, hidrocloreto de quinolina, hidrocloreto de isoquinolina, hidrocloreto de pirimidina, hidrocloreto de piracina, hidrocloreto de triazina, hidrocloreto de trimetilamina, hidrocloreto de trietilamina, hidrocloreto de N-etildiisopropilamina.

En las siguientes reacciones, los ejemplos de complejos de paladio incluyen acetato de paladio, cloruro de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0).

En las siguientes reacciones, los ejemplos de ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), dicitclohexil (2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-fos).

20 (Método de producción 1)



donde P¹ es un grupo funcional convertible en -Z-R⁵ tal como -NHR³, y otros símbolos son como se ha definido anteriormente.

En el compuesto (I), un compuesto en el que Z es un grupo seleccionado entre

- 25 (1) -NR³CO-,
 (2) -NR³CO-W¹-,
 (3) -NR³CO-W¹-O-,
 (4) -NR³CO-W¹-O-W²-,
 (5) -NR³CO-W¹-S-,
 30 (6) -NR³CO-W¹-O-NR⁴-,
 (7) -NR³COO-, y
 (8) -NR³CO-CO-

puede producirse, por ejemplo, sometiendo al compuesto (I-Aa) en el que P¹ es -NHR³ a una reacción de conversión tal como una acilación conocida per se.

35 La reacción de acilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (I-Aa) con ácido carboxílico, un éster o un derivado reactivo (p.ej., haluro de ácido, anhídrido de ácido, éster activo, imidazolida de ácido) correspondiente al resto -Z-R⁵ del compuesto (I).

La cantidad de ácido carboxílico, éster o derivado reactivo a emplear generalmente será de 1 – 10 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aa).

Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base según sea necesario.

La cantidad de la base a emplear generalmente es de 1 – 10 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aa).

5 Adicionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente de condensación si es necesario. Los ejemplos de dicho agente de condensación incluyen un reactivo de condensación de carbodiimida (p.ej., dicitohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-dimetilaminopropilcarbodiimida y sus hidroclouros), reactivo de condensación de ácido fosfórico (p.ej., cianofosfato de dietilo, difenilfosforilazida), N,N'-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazol, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio.

10 La cantidad del agente de condensación a emplear generalmente será de 0,1 – 10 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aa).

Para esta reacción, se puede usar un promotor de la condensación (p.ej., 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida) según sea necesario.

15 La cantidad del promotor de condensación a emplear generalmente será de 0,1 – 10 equivalentes referidos a 1 equivalente del compuesto (I-Aa).

Adicionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente según sea necesario. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, piridina, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida.

La temperatura de reacción generalmente es de -30 a 120°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

20 El tiempo de reacción generalmente es de 0,1 a 30 horas.

El compuesto (I-Aa) que se va a emplear como material de partida puede ser producido mediante el método mencionado a continuación.

El ácido carboxílico, éster o derivado reactivo correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I) puede estar disponible comercialmente, o puede producirse empleando un método conocido per se.

25 En el compuesto (I), un compuesto en el que Z es un grupo seleccionado entre

(1) $-NR^3CONR^4-$,

(2) $-NR^3CONR^4-W^1-$, y

(3) $-NR^3CONR^4-W^1-O-$,

30 puede producirse, por ejemplo, sometiendo al compuesto (I-Aa) en el que P^1 es $-NHR^3$ a una reacción de conversión tal como una ureación conocida per se.

Esta reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (I-Aa) con un derivado reactivo correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I), tal como isocianato, cloruro de carbamoilo, carbamato de tricloroetilo.

35 La cantidad del derivado reactivo a emplear generalmente es de 1 a 10 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aa).

Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base según sea necesario.

La cantidad de base a emplear generalmente será de 1 – 10 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aa).

40 Adicionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente según sea necesario. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen los mostrados como ejemplos en la reacción de acilación mencionada anteriormente.

La temperatura de reacción generalmente es de -30 a 100°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0,1 a 30 horas.

El derivado reactivo correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I) que se va a usar como material de partida puede estar disponible comercialmente, o puede ser producido mediante un método conocido per se.

45 Adicionalmente, el compuesto (I) puede ser producido, por ejemplo, convirtiendo el compuesto (I-Aa) en el que P^1 es $-NHR^3$ en un intermedio reactivo tal como cloruro de carbamoilo, carbamoilimidazoluro usando un agente de

carbonilación tal como trifosgeno, carbodiimidazol, y haciendo reaccionar el intermedio reactivo con la amina correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I).

La cantidad del agente de carbonilación a emplear generalmente será de 1 – 5 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aa).

- 5 La cantidad de amina a emplear generalmente será de 1 – 10 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aqa).

Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base según sea necesario.

La cantidad de base a emplear generalmente será de 1 – 10 equivalentes referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Aa).

- 10 Adicionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente si es necesario. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen los mostrados como ejemplo en la reacción de acilación mencionada anteriormente.

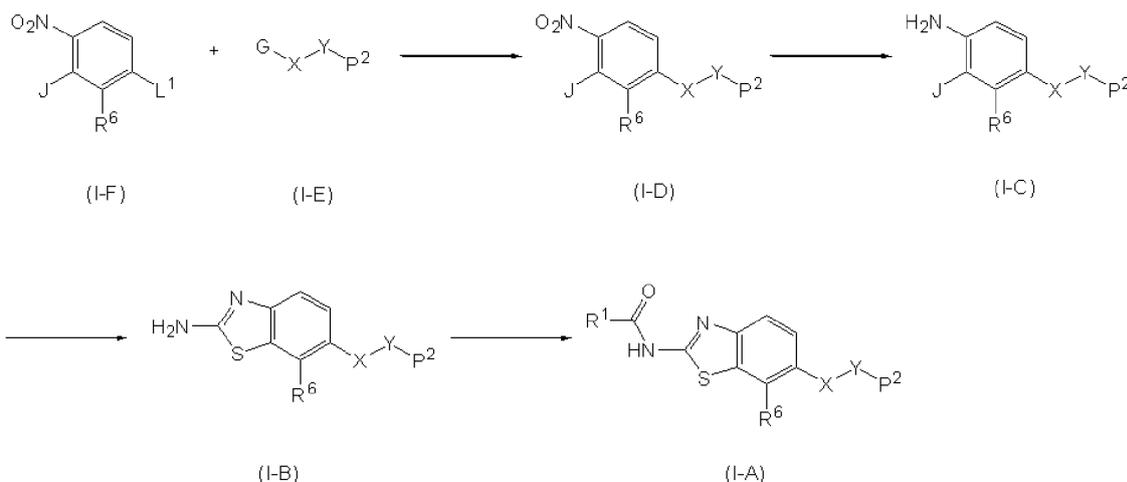
La temperatura de reacción generalmente será de -30 a 100°C .

El tiempo de reacción generalmente será de 0,1 a 30 horas.

- 15 La amina correspondiente al resto $-Z-R^5$ del compuesto (I) que se va a usar como material de partida puede estar disponible comercialmente, o puede ser producido mediante un método conocido per se.

El compuesto (I) y el compuesto (I-Aa) pueden producirse según el Método de producción A1, B ó C usados para producir el siguiente compuesto (I-A).

(Método de producción A1)



- 20 Donde L^1 es un grupo saliente; G es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal (p.ej., metales alcalinos tales como litio, sodio, potasio, cesio; metales alcalinotérreos tales como magnesio, calcio); P^2 es $-Z-R^5$ ó $-P^1$; J es un átomo de hidrógeno, $-SR^7$ ó $-SCN$; R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de mercapto (p.ej., metilo, fenilo, bencilo, t-butilo) y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

Los ejemplos de grupo saliente para L^1 incluyen

- 25 (1) un átomo de halógeno (p.ej., flúor, cloro, bromo, yodo);
- (2) un grupo representado por la fórmula: $-S(O)_kR^8$ donde k es un número entero seleccionado entre 0, 1 ó 2; R^8 es un grupo alquilo C_{1-4} (p.ej., metilo, etilo, propilo, terc-butilo), un grupo arilo C_{6-10} (p.ej., bencilo, fenilo, toliilo); o
- (3) un grupo representado por la fórmula: $-OR^8$ donde R^8 es tal como se ha definido anteriormente.

- 30 El compuesto (I-A) puede producirse sometiendo al compuesto (I-B) a una reacción de conversión de grupo funcional conocida per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-B) es sometido a una reacción de acilación conocida per se usando un ácido carboxílico representado por la fórmula: R^1-COOH o un derivado reactivo del mismo (p.ej., haluro de ácido, anhídrido ácido, éster activo, imidazoluro de ácido), y el compuesto resultante es sometido a una reacción de conversión de grupo funcional conocida per se si es necesario, mediante lo cual se puede producir el compuesto (I-A).

La reacción de acilación se puede llevar a cabo de la misma manera que el Método de producción 1 mencionado anteriormente.

El ácido carboxílico representado por R^1 -COOH y un derivado reactivo del mismo se pueden producir mediante un método conocido per se.

- 5 El compuesto (I-B) puede producirse a partir del compuesto (I-C).

Por ejemplo, el compuesto (I-C) en el que J es $-SR^7$ es sometido a una desprotección conocida per se para convertir J en $-SH$, y se hace reaccionar con bromuro de cianógeno ó 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina, mediante lo cual se puede producir el compuesto (I-B).

- 10 La cantidad de bromuro de cianógeno o de 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina a emplear generalmente será de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-C).

Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua o un mezcla de disolventes.

- 15 Adicionalmente, esta reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una base.

La cantidad de base a usar generalmente es de 0,1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-C).

Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

- 20 El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

Adicionalmente, el compuesto (I-B) también puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (I-C) en el que J es $-SCN$ con un ácido en un disolvente.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico.

- 25 La cantidad del ácido a emplear es de 1 – 10 equivalentes o una cantidad de disolvente en algunos casos, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-C).

Como disolvente, por ejemplo, se pueden usar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes.

- 30 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

- 35 Adicionalmente, el compuesto (I-B) también puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (I-C) en el que J es un átomo de hidrógeno con tiocianato potásico, tiocianato sódico o tiocianato amónico, y bromo. En este caso, R^6 es preferiblemente un sustituyente atractor de electrones, tal como un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcóxicarbonilo.

- 40 La cantidad de tiocianato potásico, tiocianato sódico o tiocianato amónico a emplear en esta reacción generalmente será de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-C).

La cantidad de bromo a usar generalmente será de 1 – 5 equivalentes, preferiblemente de 1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-C).

- 45 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Como tal disolvente, por ejemplo, se pueden usar hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes.

Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

Alternativamente, el compuesto (I-B) también puede ser producido sometiendo al compuesto (I-D) a una reacción de reducción conocida per se.

- 5 Por ejemplo, el compuesto (I-B) puede ser producido directamente sometiendo al compuesto (I-D) en el que J es -SCN a una reacción de reducción, sin utilizar la vía compuesto (I-C) en el que J es -SCN.

Además, el compuesto (I-B) también puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (I-D) en el que J es -SCN con hierro reducido en presencia de un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico.

- 10 La cantidad de ácido a emplear es de 1 – 20 equivalentes o una cantidad de disolvente en algunos casos, preferiblemente de 1 – 10 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-D).

La cantidad a usar de hierro reducido a emplear en esta reacción es de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-D).

- 15 Esta reacción se lleva a cabo de forma preferible en un disolvente. Como tal disolvente se puede usar, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos.

- 20 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

El compuesto (I-D) puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (I-E) con el compuesto (I-F).

En el compuesto (I-E), G es fundamentalmente un átomo de hidrógeno pero puede ser un átomo de metal.

- 25 La cantidad de compuesto (I-E) a emplear es generalmente de 1 – 5 equivalentes, preferiblemente de 1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-F).

- 30 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua o una mezcla de disolventes de los mismos.

Adicionalmente, para esta reacción se puede usar una base o una sal de amonio.

La cantidad de la base o sal de amonio a emplear generalmente es de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-F).

Adicionalmente, se puede usar un complejo de paladio o un ligando de fosfina como catalizador para esta reacción.

- 35 La cantidad de complejo de paladio a emplear generalmente será de 0,05 – 10 equivalentes, preferiblemente de 0,05 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-F).

La cantidad del ligando de fosfina a emplear generalmente es de 0,1 – 20 equivalentes, preferiblemente de 0,1 – 4 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-F).

- 40 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

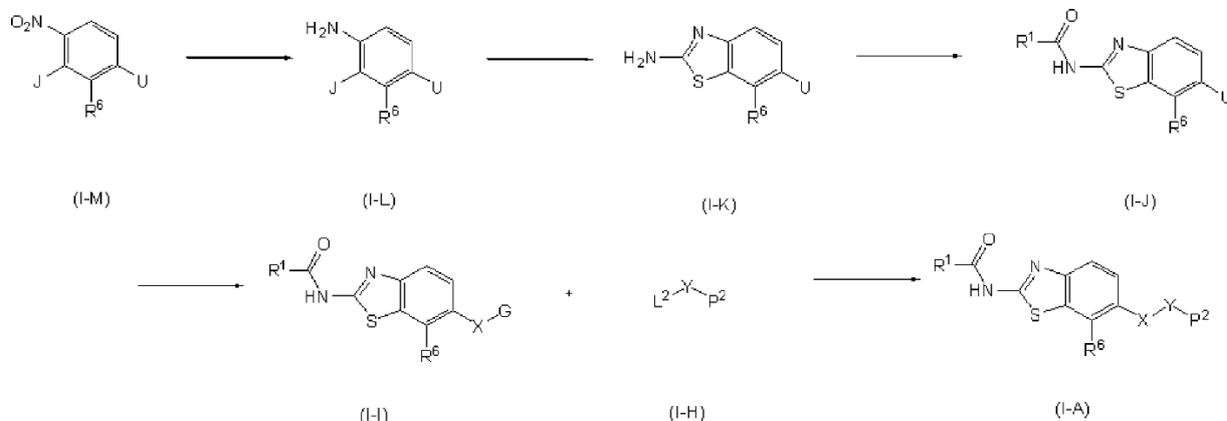
El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

Adicionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo con irradiación de microondas.

- 45 El compuesto (I-E) que va a usarse como material de partida para esta reacción puede encontrarse disponible comercialmente, o puede ser producido por medios conocidos per se.

Adicionalmente, el compuesto (I-F) puede encontrarse disponible comercialmente, o puede ser producido por medios conocidos per se.

(Método de producción B)



- 5 donde L^2 es un grupo saliente; U es -X-G o un grupo funcional convertible en -X-G (p.ej., $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$ (R^9 es un grupo alquilo C_{1-4} (p.ej., metilo, etilo, propilo, terc-butilo), un grupo arilo C_{6-10} (p.ej., fenilo, toliilo), o un grupo aralquilo C_{7-10} (p.ej., bencilo)); y otros símbolos son como se ha definido anteriormente.

El compuesto (I-A) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-I) con el compuesto (I-H).

- 10 En el compuesto (I-H), como grupo saliente para L^2 , se pueden usar aquellos similares al grupo saliente L^1 mencionado anteriormente.

En el compuesto (I-I), G es principalmente un átomo de hidrógeno pero puede ser un átomo metálico.

La cantidad de compuesto (I-I) a emplear generalmente es de 1 – 5 equivalentes, preferiblemente de 1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-H).

- 15 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua o una mezcla de disolventes de los mismos.

Adicionalmente, se puede usar una base o una sal de amonio en esta reacción.

- 20 La cantidad de la base o sal de amonio a usar generalmente es de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-H).

Adicionalmente, se puede usar un complejo de paladio o un ligando de fosfina como catalizador para esta reacción.

La cantidad del complejo de paladio a emplear generalmente es de 0,05 – 10 equivalentes, preferiblemente de 0,05 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente del compuesto (I-H).

- 25 La cantidad del ligando de fosfina a emplear generalmente es de 0,1 – 20 equivalentes, preferiblemente de 0,1 – 4 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-H).

Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

- 30 El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

Adicionalmente, esta reacción puede llevarse a cabo con irradiación de microondas.

El compuesto (I-H) que va a usarse como material de partida para esta reacción puede encontrarse disponible comercialmente, o puede ser producido por un medio conocido per se.

- 35 El compuesto (I-I) puede ser producido sometiendo U del compuesto (I-J) a una reacción de conversión de grupo funcional conocida per se.

- 5 Por ejemplo, el compuesto (I-I) en el que -X-G es -NH₂ puede ser producido a partir del compuesto (I-J) donde U es -NO₂ mediante una reacción de reducción conocida per se. Además, sometiendo este compuesto a una reacción de aminación reductiva conocida per se, una reacción de acoplamiento conocida per se usando un catalizador de paladio, un grupo metilo o un grupo amino-protector (p.ej., bencilo, t-butilo) se puede introducir en el resto -NH₂ representado por -X-G.
- Alternativamente, el compuesto (I-J) en el que U es -OR⁹ es sometido a una desprotección conocida per se para producir el compuesto (I-I) en el que -X-G es -OH.
- El compuesto (I-J) que va a usarse como material de partida puede producirse mediante un método conocido per se.
- 10 Por ejemplo, el compuesto (I-J) puede ser producido sometiendo al compuesto (I-K) y a un ácido carboxílico representado por la fórmula: R¹-COOH o un derivado reactivo del mismo a una reacción de acilación conocida per se del mismo modo que en el Método de producción A1 mencionado anteriormente.
- El compuesto (I-K) que va a usarse como material de partida puede ser producido por medios conocidos per se.
- Por ejemplo, el compuesto (I-K) puede ser producido a partir del compuesto (I-L).
- 15 Por ejemplo, el compuesto (I-L) en el que J es -SR⁷ (R⁷ es tal como se ha definido anteriormente) es sometido a una desprotección conocida per se para convertir J en -SH, y se hace reaccionar con bromuro de cianógeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina para producir el compuesto (I-K).
- La cantidad del bromuro de cianógeno o de 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina a usar generalmente es de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente del compuesto (I-L).
- 20 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua o una mezcla de disolventes de los mismos.
- Adicionalmente, esta reacción también puede llevarse a cabo en presencia de una base.
- 25 La cantidad de la base que va a usarse generalmente es de 0,1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 0,1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-L).
- Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).
- 30 El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.
- Adicionalmente, el compuesto (I-K) también puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (I-L) en el que J es -SCN con un ácido en un disolvente.
- Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico.
- 35 La cantidad de ácido a emplear es de 1 – 10 equivalentes o una cantidad de disolvente en algunos casos, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-L).
- Como disolvente se puede usar, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos.
- 40 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).
- El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.
- 45 Adicionalmente, el compuesto (I-K) también puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (I-L) en el que J es un átomo de hidrógeno con tiocianato potásico, tiocianato sódico o tiocianato de amonio, y bromo.
- La cantidad de tiocianato potásico, tiocianato sódico o tiocianato de amonio a emplear en esta reacción generalmente será de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-L).

ES 2 557 304 T3

La cantidad de bromo a usar generalmente será de 1 – 5 equivalentes, preferiblemente de 1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-L).

5 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Como tal disolventes se puede usar, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos.

Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

10 El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

El compuesto (I-L) que va a ser usado como material de partida puede encontrarse disponible comercialmente, o puede producirse por medios conocidos per se.

15 Por ejemplo, el compuesto (I-L) puede ser producido sometiendo al compuesto (I-M) a una reacción de reducción conocida per se para convertir el grupo nitro en un grupo amino.

Alternativamente, el compuesto (I-K) puede producirse directamente sometiendo al compuesto (I-M) en el que J es -SCN a una reacción de reducción, sin pasar por el compuesto (I-L) en el que J es -SCN.

Adicionalmente, el compuesto (I-K) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-M) en el que J es -SCN con hierro reducido en presencia de un ácido.

20 Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico.

La cantidad del ácido a emplear es de 1 – 20 equivalentes, o una cantidad de disolvente en algunos casos, preferiblemente de 1 – 10 equivalentes, referidos a 1 equivalente del compuesto (I-M).

La cantidad de hierro reducido a usar en esta reacción es de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-M).

25 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Como tal disolvente se puede usar, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos.

30 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

35 El compuesto (I-M) que se va a usar como material de partida puede encontrarse disponible comercialmente, o puede ser producido mediante medios conocidos per se.

El compuesto (I-P) que se va a usar como material de partida puede ser producido mediante un método conocido per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-P) puede ser producido a partir del compuesto (I-Q).

5 Por ejemplo, el compuesto (I-P) puede ser producido sometiendo al compuesto (I-Q) en el que J es $-SR^7$ (R^7 es tal como se ha definido anteriormente) a una desprotección conocida per se para convertir J en $-SH$ y después hacer reaccionar el compuesto con bromuro de cianógeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina.

La cantidad del bromuro de cianógeno o 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina a emplear generalmente es de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente del compuesto (I-Q).

10 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua o una mezcla de disolventes de los mismos.

Adicionalmente, esta reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una base.

15 La cantidad de base a emplear generalmente será de 0,1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 0,1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente del compuesto (I-Q).

Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

20 El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

Adicionalmente, el compuesto (I-P) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-Q) en el que J es $-SCN$ con un ácido o un disolvente.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico.

25 La cantidad del ácido a usar será de 1 – 10 equivalentes o una cantidad de disolvente en algunos casos, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Q).

Como disolvente se puede usar, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos.

30 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

35 Adicionalmente, el compuesto (I-P) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (I-Q) en el que J es un átomo de hidrógeno con tiocianato potásico, tiocianato sódico o tiocianato amónico, y bromo.

La cantidad de tiocianato potásico, tiocianato sódico o tiocianato amónico a emplear en esta reacción generalmente será de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Q).

La cantidad de bromo a usar es de 1 – 5 equivalentes, preferiblemente de 1 – 2 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-Q).

40 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Como tal disolvente, se puede usar por ejemplo hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos.

45 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C , preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

El compuesto (I-Q) que va a usarse como material de partida puede encontrarse disponible comercialmente, o puede ser producido por medios conocidos per se.

Por ejemplo, el compuesto (I-Q) puede ser producido sometiendo al compuesto (I-R) a una reacción de reducción conocida per se para convertir un grupo nitro en un grupo amino.

- 5 Alternativamente, el compuesto (I-P) también puede ser producido directamente sometiendo al compuesto (I-R) en el que J es -SCN a una reacción de reducción, sin ir vía compuesto (I-Q) en el que J es -SCN.

Adicionalmente, el compuesto (I-P) también puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto (I-R) en el que J es -SCN con hierro reducido en presencia de un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico.

- 10 La cantidad de ácido a usar será de 1 – 20 equivalentes, o una cantidad de disolvente en algunos casos, preferiblemente de 1 – 10 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-R).

La cantidad de hierro reducido a emplear en esta reacción será de 1 – 10 equivalentes, preferiblemente de 1 – 5 equivalentes, referidos a 1 equivalente de compuesto (I-R).

- 15 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Como tal disolvente se puede usar, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, éteres, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, hexametilfosforamida, agua, ácido acético o una mezcla de disolventes de los mismos.

- 20 Esta reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento (generalmente de aproximadamente -78 a 20°C, preferiblemente de aproximadamente -10 a 10°C), a temperatura ambiente o con calefacción (generalmente de aproximadamente 40 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a 160°C).

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 horas, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 horas.

El compuesto (I-R) que se va a usar como material de partida puede encontrarse disponible comercialmente, o puede producirse por medios conocidos per se.

- 25 El compuesto (I) puede aislarse y purificarse por medios conocidos per se, tal como transferencia de fases, concentración, extracción con disolventes, fraccionamiento, conversión a líquido, cristalización, recristalización, cromatografía. Cuando el compuesto (I) se obtiene como compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada empleando un método per se o un método análogo. Inversamente, cuando el compuesto se obtiene en forma de sal, puede convertirse en su forma libre o en otra sal deseada empleando un método conocido per se o un método análogo.
- 30

Se puede usar un profármaco del compuesto (I). Esto significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por reacción debida a una enzima, ácido gástrico, etc. en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. debido a una enzima, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico.

- 35 Un profármaco del compuesto (I) puede ser

- (1) un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino del compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (p.ej., un compuesto obtenido sometiendo a un amino del compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuraniación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etoxicarbonilación, terc-butoxicarbonilación, acetilación o ciclopropilcarbonilación);
- 40

(2) un compuesto obtenido sometiendo a un grupo hidroxilo del compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (p.ej., un compuesto obtenido sometiendo a un hidroxilo del compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación);

- 45 (3) un compuesto obtenido sometiendo a un grupo carboxilo del compuesto (I) a esterificación o amidación (p.ej., un compuesto obtenido sometiendo a un carboxilo del compuesto (I) a etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, ftalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificación, ciclohexiloxycarboniletil esterificación o metilamidación). Cualquiera de estos compuestos puede ser producido a partir del compuesto (I) mediante un método conocido per se.

- 50 Un profármaco del compuesto (I) también puede ser un compuesto convertido en un compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tal como los descritos en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

- 5 Cuando el compuesto (I) tiene un isómero tal como un isómero óptico, un estereoisómero, un isómero posicional, un isómero rotacional, cualquier isómero y mezcla de los mismos están contemplados en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, también se contempla en el compuesto (I) un isómero óptico separado de un racemato. Dichos isómeros pueden obtenerse como productos independientes mediante un método de síntesis o un medio de separación (concentración, extracción con disolventes, cromatografía en columna, 5 recristalización) conocidos per se.
- El compuesto (I) puede ser un cristal, y en el compuesto (I) se abarcan tanto cristales individuales como mezclas de cristales. Los cristales se pueden producir mediante cristalización según los métodos de cristalización conocidos per se.
- 10 El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato, cualquiera de los cuales queda abarcado dentro del compuesto (I).
- En el compuesto (I) también se contempla un compuesto marcado con un isótopo (p.ej., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.).
- Además, también se contempla en el compuesto (I) una conversión de una forma deuterada en la que ^1H se convierte en ^2H (D).
- 15 El compuesto (I) (en la especificación, a veces se abrevia como "el compuesto de la presente invención") tiene una actividad inhibidora de Raf (particularmente de B-Raf), y puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de cáncer, y un inhibidor de crecimiento de cáncer, un agente supresor de metástasis de cáncer. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención puede usarse para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades dependientes de Raf en mamíferos.
- 20 El compuesto de la presente invención también tiene una actividad inhibidora sobre un receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR; particularmente, VEGFR2).
- El compuesto de la presente invención presenta una fuerte actividad inhibidora sobre Raf (particularmente, B-Raf). Puesto que el compuesto de la presente invención también es superior en eficacia, farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción, etc.), solubilidad (solubilidad en agua, etc.), interacción con otros productos 25 farmacéuticos, seguridad (toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductora, cardiotoxicidad, carcinogenicidad, etc.), estabilidad (estabilidad química, estabilidad frente a enzimas, etc.), es útil como medicamento.
- Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil como inhibidor de Raf (particularmente, de B-Raf) para mamíferos (p.ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, humano, etc.).
- 30 El compuesto de la presente invención es para uso como medicamento como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con Raf (enfermedad proliferativa, enfermedad inmune, enfermedad inflamatoria, por ejemplo, cáncer [p.ej., cáncer colorrectal (p.ej., cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no polipósico hereditario, tumor estromal gastrointestinal), cáncer de pulmón (p.ej., cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer pulmonar de célula pequeña, mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (p.ej., 35 cáncer de conducto pancreático), cáncer gástrico (p.ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, cáncer adenoescamoso), cáncer de mama (p.ej., carcinoma ductal invasivo, cáncer ductal in situ, cáncer de mama inflamatorio), cáncer de ovario (p.ej., cáncer epitelial de ovario, tumor de célula germinal extragonadal, tumor de célula germinal de ovario, tumor potencial de ovario de baja malignidad), cáncer de próstata (p.ej., cáncer de próstata dependiente de hormona, cáncer de próstata no dependiente de hormona), cáncer de hígado (p.ej., cáncer de hígado primario, cáncer de ducto biliar extrahepático), cáncer de tiroides (p.ej., cáncer de tiroides medular), cáncer de riñón (p.ej., carcinoma de célula renal, cáncer de célula transicional de pelvis renal y uréter), cáncer uterino, 40 cáncer de cerebro (p.ej., astrocitoma pineal, astrocitoma policítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico), melanoma, sarcoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de sangre, que incluye mieloma múltiple]), angiogénesis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, soriasis, aterosclerosis, restenosis, fallo cardíaco, sarcoma de Kaposi, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), fibrosis quística, dolor, asma, endometriosis, riñón quístico, nefritis, hepatitis, dermatitis, inflamación tal como osteoartritis, hipertensión; un inhibidor de crecimiento de cáncer; un supresor de metástasis de cáncer; un promotor de apoptosis.
- Entre todos, es efectivo, por ejemplo, para cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, tumor cerebral, melanoma, cáncer de vejiga urinaria y cáncer de sangre. Particularmente, el compuesto de la presente invención es efectivo para melanoma, cáncer tiroideo, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de riñón.
- El compuesto de la presente invención puede administrarse oral o parenteralmente tal cual o en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 La forma de dosis del compuesto de la presente invención para administración oral es, por ejemplo, preparaciones orales tales como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcares, comprimidos recubiertos con

películas, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos de integración rápida en la cavidad bucal), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas, microcápsulas) jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (p.ej., película de adhesión a la membrana mucosa de la cavidad bucal).

5 La forma de dosis para administración parenteral es, por ejemplo, inyección, agente de inyección, instilación, supositorio. Adicionalmente, es efectivo realizar una preparación de liberación sostenida que combine el compuesto con una base adecuada (p.ej., un polímero de ácido butírico, un polímero de ácido glicólico, un copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, un éster de ácido graso de poliglicerol, etc.).

10 Como método para producir el compuesto de la presente invención en la forma de dosis mencionada anteriormente, se puede emplear un método de producción conocido (p.ej., el método descrito en la farmacopea japonesa) usado generalmente en el campo pertinente. Cuando se produce la forma de dosis mencionada anteriormente, se añaden de forma apropiada según sean necesarios para la producción las cantidades adecuadas de aditivos tales como excipientes, aglomerantes, desintegrantes, lubricantes, edulcorantes, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsionantes, usados de forma general en el campo farmacéutico.

15 Cuando el compuesto de la presente invención se prepara en un comprimido, por ejemplo, se puede producir añadiendo un excipiente, un aglomerante, un desintegrante, un lubricante, y cuando haya que preparar una píldora o gránulo, se puede producir añadiendo un excipiente, un aglomerante, un desintegrante. Cuando se vayan a preparar polvos o cápsulas, se pueden producir añadiendo un excipiente, cuando se vaya a preparar un jarabe, se puede producir añadiendo un edulcorante, y cuando se vaya a preparar una emulsión o una suspensión, se puede producir
20 añadiendo un agente de suspensión, un tensioactivo, un agente de emulsión.

Los ejemplos de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, hidrogenocarbonato sódico, fosfato cálcico, sulfato cálcico.

25 Los ejemplos de aglomerante incluyen pasta líquida de almidón al 5 – 10 % p/p, disolución de gelatina o de goma arábica al 10 – 20 % p/p, disolución de tragacanto al 1 – 5 % p/p, disolución de carboximetil celulosa, disolución de alginato sódico, glicerina.

Los ejemplos de desintegrante incluyen almidón, carbonato cálcico.

Los ejemplos de lubricante incluyen estearato magnésico, ácido esteárico, estearato cálcico, talco purificado.

Los ejemplos de edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple.

30 Los ejemplos de tensioactivo incluyen lauril sulfato sódico, polisorbato 80, éster de ácido graso de sorbitán, estearato de polioxil 40.

Los ejemplos de agente de suspensión incluyen goma arábica, alginato sódico, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, bentonita.

Los ejemplos de emulsionante incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina, polisorbato 80.

35 Adicionalmente, cuando el compuesto de la presente invención es producido en la forma de dosis mencionada anteriormente, según se necesite se puede añadir la cantidad adecuada de un colorante, un conservante, un aromatizante, un corrector, un estabilizante, un espesante usados típicamente en el campo de la preparación.

Como inyecciones se mencionan la inyección intravenosa, así como la inyección subcutánea, la inyección intracutánea, la inyección intramuscular, y la instilación, y como preparación de liberación sostenida se menciona un agente de iontoforesis transdérmica.

40 Dichas inyecciones se preparan por medios conocidos per se, o disolviendo, suspendiendo o emulsificando el compuesto de la presente invención en un líquido esterilizado acuoso u oleaginoso. Como líquido acuoso para la inyección, se puede mencionar el salino fisiológico, disoluciones isotónicas que contengan glucosa u otros fármacos auxiliares (p.ej., D-sorbitol, D-manitol, cloruro sódico), y se pueden usar en combinación con agentes solubilizantes adecuados, tal como alcoholes (p.ej., etanol), polialcoholes (p.ej., propilen glicol, polietilen glicol), tensioactivos no
45 iónico (p.ej., polisorbato 80, HCO-50). Como líquido oleaginoso, se puede mencionar el aceite de sésamo, el aceite de soja, que pueden usarse en combinación con agentes de solubilización tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico. Adicionalmente, se pueden mezclar disoluciones tamponantes (p.ej., tampón de fosfato, tampón de acetato sódico), agentes relajantes (p.ej., cloruro de benzalconio, hidrocloreuro de procaína), estabilizantes (p.ej., albúmina de suero humano, polietilen glicol), conservantes (p.ej., alcohol bencílico, fenol). Generalmente, se rellena
50 una inyección preparada en una ampolla.

Aunque el contenido de compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación farmacéutica, generalmente será de aproximadamente 0,01 a 100 % p/p,

preferiblemente de aproximadamente 2 a 85 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente 5 a 70 % p/p, referido a la preparación completa.

5 Aunque el contenido de aditivo en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación farmacéutica, generalmente es de aproximadamente 1 a 99,9 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90 % p/p, referida a la preparación completa.

10 El compuesto de la presente invención es estable y de baja toxicidad y puede usarse con seguridad. Aunque la dosis diaria varía dependiendo de la afección y del peso corporal de los pacientes, el tipo de compuesto, la ruta de administración, en el caso, por ejemplo, de administración oral a pacientes para el tratamiento de cáncer, la dosis diaria a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 3 a 300 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 a 200 mg, como ingrediente activo (el compuesto de la presente invención), que puede proporcionarse en una única administración o se puede administrar en 2 ó 3 porciones al día.

15 Cuando el compuesto de la presente invención se administra parenteralmente, generalmente se administra en la forma de un líquido (p.ej., inyección). Aunque la dosis varía dependiendo del objetivo de la administración, del órgano diana, del síntoma, del método de administración, por ejemplo, es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, en la forma de una inyección, referido a 1 kg de peso corporal, que preferiblemente se administra a través de inyección intravenosa.

20 El compuesto de la presente invención puede usarse concurrentemente con otros fármacos. Para ser específicos, el compuesto de la presente invención puede usarse junto a medicamentos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes quimioterapéuticos, medicamentos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de factor de crecimiento celular. En lo siguiente, los fármacos que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención son referidos como "fármacos concomitantes".

25 Los ejemplos de "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (p.ej., citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, aminoglutetimida, agonistas LH-RH (p.ej., acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina), droloxifeno, epitiostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de aromatasa (p.ej., hidroclicloruro de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano), anti-andrógenos (p.ej., flutamida, bicartamida, nilutamida), inhibidores de 5 α -reductasa (p.ej., finasterida, epristerida), fármacos de hormona de córtex aderenal (p.ej., dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona), inhibidores de síntesis de andrógenos (p.ej., abiraterona), retinoides y fármacos que retardan el metabolismo de retinoides (p.ej., liarozol).

35 Los ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerosos, agentes anticancerosos derivados de plantas.

40 Los ejemplos de "agentes alquilantes" incluyen mostaza de nitrógeno, mostaza de nitrógeno-hidroclicloruro de N-óxido, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocicua, tosilato de improsulfán, busulfán, hidroclicloruro de nimustina, mitobronitol, melfalán, decarbacina, ranimustina, fosfato de estramustina sódica, trietilenemelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromán, etoglucid, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, hidroclicloruro de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina, preparaciones DDS de los mismos.

45 Los ejemplos de "antimetabolitos" incluyen mercaptopurina, 6-mercaptopurina riboside, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, encitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, hidroclicloruro de ancitabina, fármacos 5-FU (p.ej., fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, leucovorina de calcio, tabloide, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina, preparaciones DDS de los mismos.

50 Los ejemplos de "antibióticos anticancerosos" incluyen actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, hidroclicloruro de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, hidroclicloruro de daunorubicina, hidroclicloruro de doxorubicina, hidroclicloruro de aclarubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, hidroclicloruro de zorubicina, hidroclicloruro de mitoxantrona, hidroclicloruro de idarubicina, preparaciones DDS de los mismos.

55 Los ejemplos de "agentes anticancerosos derivados de plantas" incluyen etoposide, fosfato de etoposide, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, teniposide, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, preparaciones DDS de los mismos.

Los ejemplos de “agentes inmunoterapéuticos” incluyen modificadores de respuesta biológica (p.ej., picibanil, krestina, sizofirán, lentinán, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de colonia de macrófagos, factor estimulante de colonia de granulocitos, eritropoietina, linfotóxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4).

- 5 Los ejemplos de “factores de crecimiento celular” de los “medicamentos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de factor de crecimiento celular” incluyen cualesquier sustancias que promuevan la proliferación celular, que normalmente son péptidos que no tienen más de 20.000 de peso molecular que son capaces de exhibir su actividad a concentraciones bajas a través de la unión a un receptor, que incluyen

10 (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que posean sustancialmente la misma actividad que el EGF [p.ej., TGF α],

(2) insulina o sustancias que posean sustancialmente la misma actividad que la insulina [p.ej., insulina, IGF (factor de crecimiento de tipo insulina)-1, IGF-2],

(3) FGF (factor de crecimiento de fibroblasto) o sustancias que posean sustancialmente la misma actividad que el FGF [p.ej., FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocito), FGF-10], y

- 15 (4) otros factores de crecimiento celular [p.ej., CSF (factor estimulante de colonia), EPO (eritropoietina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF β (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocito), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), heregulina, angiopoietina].

20 Los ejemplos de los “receptores de factor de crecimiento celular” incluyen cualesquier receptores capaces de unirse a los factores de crecimiento celular mencionados anteriormente, que incluyen receptor de EGF, receptor de heregulina (p.ej., HER3), receptor de insulina, receptor-1 de IGF, receptor-2 de IGF, receptor-1 de FGF o receptor-2 de FGF, receptor de VEGF, receptor de angiopoietina (p.ej., Tie2), receptor de PDGF.

25 Como “medicamentos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o de receptores de factor de crecimiento celular”, se usa inhibidor de EGF, inhibidor de TGF α , inhibidor de heregulina, inhibidor de insulina, inhibidor de IGF, inhibidor de FGF, inhibidor de KGF, inhibidor de CSF, inhibidor de EPO, inhibidor de IL-2, inhibidor de NGF, inhibidor de PDGF, inhibidor de TGF β , inhibidor de HGF, inhibidor de VEGF, inhibidor de angiopoietina, inhibidor de receptor de EGF, inhibidor de HER2, inhibidor de HER4, inhibidor de receptor de insulina, inhibidor de receptor de IGF-1, inhibidor de receptor de IGF-2, inhibidor de receptor-1 de FGF, inhibidor de receptor-2 de FGF, inhibidor de receptor-3 de FGF, inhibidor de receptor-4 de FGF, inhibidor de receptor de VEGF, inhibidor de Tie-2, inhibidor de receptor de PDGF, inhibidor de Abl, inhibidor de Raf, inhibidor de FLT3, inhibidor de c-Kit, inhibidor de Src, inhibidor de PKC, inhibidor de Trk, inhibidor de Ret, inhibidor de mTOR, inhibidor de Aurora, inhibidor de PLK, inhibidor de MEK (MEK1/2), inhibidor de MET, inhibidor de CDK, inhibidor de Akt, inhibidor de ERK. Más específicamente, como tales agentes se usa anticuerpo anti-VEGF (p.ej., Bevacizumab), anticuerpo anti-HER2 (p.ej., Trastuzumab, Pertuzumab), anticuerpo anti-EGFR (p.ej., Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), anticuerpo anti-VEGFR, Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridin-3-carboxamida (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurina, N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-il]sulfanil]fenil]ciclopropanocarboxamida (VX-680), éster de ácido fosfórico de 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etilo (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d] [2]benzazepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), sal sódica de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina (ON-1910Na), 4-[8-ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-2-ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (BI-2536), éster de 2-hidroxietilo de ácido 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-carbohidroxámico (AZD-6244), N-[2(R), 3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)benzamida (PD-0325901).

Además de los fármacos mencionados anteriormente, también se puede usar L-asparaginasa, aceglatona, hidrocloreto de procarbazona, sal de complejo de cobalto-protoporfirina, hematoporfirina mercúrica sódica, inhibidores de topoisomerasa I (p.ej., irinotecán, topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (p.ej., sobuzoxano), inductores de diferenciación (p.ej., retinoide, vitamina D), otros inhibidores de angiogénesis (p.ej., humagilina, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2), bloqueadores α (p.ej., hidrocloreto de tamsulosina), ácidos bisfosfónicos (p.ej., pamidronato, zoledronato), talidomida, 5-azacitidina, decitabina, bortezomib, anticuerpo antitumoral (p.ej., anticuerpo anti-CD20), anticuerpo marcado con toxina.

55 Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede obtener un efector superior tal como

(1) la dosis se puede reducir en comparación con una administración individual del compuesto de la presente invención o de un fármaco concomitante,

(2) el fármaco que se va a combinar con el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de acuerdo a la afección de los pacientes (caso moderado, caso grave),

5 (3) el periodo de tratamiento se puede fijar a mayor plazo,

(4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido,

(5) se puede permitir un efecto sinérgico mediante un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante.

10 En la presente especificación, el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante usado en combinación se denominan "agente de combinación de la presente invención".

15 Para el uso del agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse a un sujeto de administración simultáneamente, o pueden administrarse a tiempos diferentes. La dosis del fármaco concomitante puede determinarse según la dosis fijada clínicamente, y puede seleccionarse de forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, de la ruta de administración, de la enfermedad, de la combinación.

20 Los ejemplos de modo de administración del uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante incluyen los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen simultáneamente para producir una única preparación, que se administra a continuación. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar lugar a dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma ruta de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos separadamente para dar lugar a dos tipos de preparaciones que son administradas por la misma ruta de administración a tiempos diferentes. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos separadamente para dar lugar a dos tipos de preparaciones que son administradas simultáneamente a través de rutas de administración diferentes. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos separadamente para dar lugar a dos tipos de preparaciones que son administradas por diferentes rutas de administración a tiempos diferentes (p.ej., el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se administran en este orden, o en el orden inverso).

30 La dosis del fármaco concomitante se determina de forma apropiada de acuerdo a su dosis clínica y a la proporción del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se determina de forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, de la ruta de administración, de la enfermedad diana, del síntoma, de la combinación. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es humano, el fármaco concomitante se usa en 0,01 a 100 (partes en peso), referidas a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

35 El agente de combinación de la presente invención tiene una baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el fármaco concomitante mencionado anteriormente se pueden mezclar, según un método conocido per se, con un vehículo farmacológicamente aceptable para producir composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos de azúcares, comprimido recubierto de película), polvos, gránulos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), disoluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida, que pueden administrarse con seguridad oralmente o parenteralmente (p.ej., local, rectal, en vena). Se puede administrar una inyección mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intra-tisular, o directamente en la zona lesionada.

40 Como vehículo farmacológicamente aceptable que puede usarse para preparar una preparación del agente de combinación de la presente invención, se pueden mencionar los similares a los vehículos farmacológicamente aceptables mencionados anteriormente, que pueden usarse para la producción del medicamento de la presente invención. Cuando sea necesario, también se pueden usar apropiadamente en las cantidades apropiadas los aditivos mencionados anteriormente que pueden usarse para la producción del medicamento de la presente invención, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes, agentes humectantes.

45 Las proporciones de mezcla del compuesto de la presente invención con el fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se pueden fijar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, las enfermedades.

50 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosis, y normalmente es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, de forma aún más preferible de entre aproximadamente 0,5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

55

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosis, y normalmente es de aproximadamente 0,01 a 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

- 5 El contenido de aditivos en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosis y normalmente es de aproximadamente 1 a 99,99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90% en peso, en base a la preparación completa.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan por separado, se puede adoptar el mismo contenido.

- 10 Estas preparaciones se pueden producir mediante un método conocido per se, que generalmente se emplea en el proceso de separación.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden preparar en un inyección acuosa junto a un agente dispersante (p.ej., Tween 80 (fabricado por Atlas Powder, EE.UU.), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilen glicol, carboximetilcelulosa, alginato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un estabilizante (p.ej., ácido ascórbico, piro-sulfito sódico), un tensioactivo (p.ej., Polisorbato 80, macrogol), un solubilizante (p.ej., glicerina, etanol), un tampón (p.ej., ácido fosfórico y sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y sal de metal alcalino del mismo), un agente isotónico (p.ej., cloruro sódico, cloruro potásico, manitol, sorbitol, glucosa), un corrector de pH (p.ej., ácido clorhídrico, hidróxido sódico), un conservante (p.ej., paraoxibenzoato de etilo, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico), un agente de disolución (p.ej., glicerina concentrada, meglumina), un agente solubilizante (p.ej., propilen glicol, sacarosa), un agente reconfortante (p.ej., glucosa, alcohol bencílico), o se puede disolver, suspender o emulsificar en un aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz o un agente solubilizante tal como propilen glicol, y prepararse en una inyección oleaginosa, mediante lo cual se permite una inyección.

Adicionalmente, se puede añadir un excipiente (p.ej., lactosa, sacarosa, almidón), un agente desintegrante (p.ej., almidón, carbonato cálcico), un aglomerante (p.ej., almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa), un lubricante (p.ej., talco, estearato magnésico, polietilen glicol 6000) al compuesto de la presente invención o al fármaco concomitante, y la mezcla se puede moldear por compresión, según un método conocido per se, y entonces, si es deseable, el producto moldeado se puede recubrir mediante un método conocido per se para el propósito de enmascarar el sabor, una propiedad entérica o la durabilidad, para producir una preparación para administración oral.

Como agente de recubrimiento, por ejemplo, se puede usar hidroxipropilmetilcelulosa, polioxietilen glicol, Tween 80, Pluronic F68, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroximetilcelulosa, Eudoragit (copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico, fabricado por Rohm, DE), un pigmento (p.ej., rojo óxido de hierro, dióxido de titanio). La preparación para administración oral puede ser una preparación de liberación inmediata o una preparación de liberación sostenida.

Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se puede preparar en un supositorio sólido, semisólido o líquido, oleaginoso o acuoso, según un método conocido per se, mezclándolos con un sustrato oleaginoso, un sustrato acuoso o un sustrato tipo gel acuoso.

Como sustrato oleaginoso, por ejemplo, se mencionan glicéridos o ácidos grasos superiores [p.ej., manteca de cacao, Witepsols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania)], glicéridos de ácido graso de cadena media [p.ej., Miglyols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania)], o aceites vegetales (p.ej., aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón).

Adicionalmente, como sustrato acuoso, por ejemplo, se menciona polietilen glicol y propilen glicol, y como sustrato acuoso tipo gel se menciona, por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico.

Como la preparación de liberación sostenida mencionada anteriormente, se mencionan las microcápsulas de liberación sostenida. Las microcápsulas de liberación sostenida se pueden producir mediante un método conocido per se, por ejemplo, un método mostrado en el siguiente apartado [2].

El compuesto de la presente invención se moldea preferiblemente en una preparación para administración oral tal como una preparación sólida (p.ej., polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas), o se moldea en una preparación para administración rectal tal como un supositorio. Particularmente, es preferible una preparación para administración oral.

El fármaco concomitante se puede preparar en el fármaco mencionado anteriormente dependiendo del tipo de fármaco.

[1] Una inyección del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante, y la preparación del mismo, [2] una preparación de liberación sostenida o una preparación de liberación inmediata del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante, y la preparación de las mismas, [3] un comprimido sublingual, un agente bucal o intraoral de rápida integración del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante, y la preparación de los mismos, se describirán a continuación específicamente.

[1] Inyección y preparación de la misma

Una inyección preparada mediante disolución del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante en agua es preferible. Se puede permitir que dicha inyección contenga un benzoato y/o un salicilato.

La inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante, y si es deseable, un benzoato y/o salicilato, en agua.

Como las sales mencionadas anteriormente de ácido benzoico y ácido salicílico, por ejemplo, se enumeran sales de metales alcalinos tales como sodio, potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, sales de amonio, sales de meglumina, sales con bases orgánicas tales como trometamol, etc.

La concentración del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante en una inyección es de 0,5 a 50 % p/v, preferiblemente de aproximadamente 3 a 20 % p/v. La concentración de un benzoato y/o un salicilato es de 0,5 a 50 % p/v, preferiblemente de aproximadamente 3 a 20 % p/v.

En la inyección de la presente invención, los aditivos usados habitualmente en una inyección, por ejemplo, un estabilizante (p.ej., ácido ascórbico, piro-sulfito sódico), un tensioactivo (p.ej., Polisorbato 80, macrogol), un solubilizante (p.ej., glicerina, etanol), un tamponante (p.ej., ácido fosfórico y sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y sal de metal alcalino del mismo), un agente isotónico (p.ej., cloruro sódico, cloruro potásico), un agente dispersante (p.ej., hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de pH (p.ej., ácido clorhídrico, hidróxido sódico), un conservante (p.ej., paraoxibenzoato de etilo, ácido benzoico), un agente de disolución (p.ej., glicerina concentrada, meglumina), un agente solubilizante (p.ej., propilén glicol, sacarosa), un agente reconstituyente (p.ej., glucosa, alcohol bencílico), se pueden mezclar de forma apropiada. Estos aditivos generalmente se mezclan en una proporción usada habitualmente en una inyección.

Es ventajoso que el pH de una inyección se controle entre pH 2 y 12, preferiblemente entre pH 2,5 y 8,0 mediante la adición de un corrector de pH.

Una inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y si es deseable, un benzoato y/o salicilato, y si es necesario, los aditivos mencionados anteriormente en agua. Éstos pueden disolverse en cualquier orden, y pueden disolverse apropiadamente de la misma manera como en un método convencional de producción de una inyección.

Una disolución acuosa para inyección se puede calentar de forma ventajosa, alternativamente, por ejemplo, se puede esterilizar por filtración, se puede esterilizar a alta presión y con calor, de la manera usada habitualmente para inyecciones, para proporcionar una inyección.

Puede ser ventajoso que una disolución acuosa para inyección sea sometida a esterilización por calor a alta presión a entre 100 y 121°C durante entre 5 y 30 minutos.

Además, también se puede producir una preparación dotada de una propiedad antibacteriana de una disolución de tal modo que pueda usarse como preparación que se divide y se administra a múltiples tiempos.

[2] Preparación de liberación sostenida o preparación de liberación inmediata, y preparación de las mismas

Es preferible una preparación de liberación sostenida que se obtiene, si es deseable, recubriendo un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante con un agente de película tal como una sustancia insoluble en agua, un polímero tragable. Por ejemplo, es preferible una preparación de liberación sostenida para administración oral del tipo de una administración al día.

Como sustancia insoluble en agua usada en un agente de película, se enumeran, por ejemplo, los éteres de celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa, los ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa, ésteres de polivinilo tales como acetato de polivinilo, butirato de polivinilo, copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de etoxietilo/metacrilato de cinnamoetilo/metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metil metacrilato), polimetacrilato, polimetacrilamida, copolímeros de aminoalquil metacrilato, poli(anhídrido metacrílico), copolímero de metacrilato de glicidilo, particularmente, polímeros basados en ácido acrílico tales como Eudoragit (fabricado por Rohm Pharma) tales como Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (acrilato de etilo/metacrilato de metilo/metacrilato de trimetilcloruro/amonio de etilo), Eudoragit NE-30D (copolímero de metacrilato de metilo/acrilato de etilo), aceites hidrogenados tales como aceite de ricino

hidrogenado (p.ej., cera Lubri (fabricada por Freund Corporation)), ceras tales como la cera carnauba, éster de glicerina de ácido graso, parafina, ésteres de ácido graso de poliglicerina.

5 Como polímero tragable, los polímeros que tienen un grupo ácido disociante y que muestran un hinchamiento dependiente del pH son preferibles, y los polímeros que tienen un grupo ácido disociante, que manifiestan un bajo hinchamiento en las regiones ácidas tales como el estómago y un hinchamiento elevado en regiones neutras tales como el intestino delgado y el intestino grueso, son preferibles.

10 Como tal, un polímero que tenga un grupo ácido disociante y que muestre un hinchamiento dependiente del pH, se enumeran polímeros de ácido poliacrílico reticulables tales como, por ejemplo, Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342, policarofil, policarbofil de calcio (los dos últimos son fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (todos fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

El agente de película usado en una preparación de liberación sostenida puede contener además una sustancia hidrofílica.

15 Como sustancia hidrofílica se puede mencionar, por ejemplo, polisacáridos que pueden contener un grupo sulfato tal como pululán, dextrina, alginato de metal alcalino, polisacáridos que tienen un hidroxialquilo o un carboxialquilo tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polivinil alcohol, polietilen glicol.

20 El contenido de una sustancia insoluble en agua en el agente de película de una preparación de liberación sostenida es de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente 35 y aproximadamente 80% (p/p), preferiblemente de forma adicional entre aproximadamente 40 y aproximadamente 75% (p/p), el contenido de un polímero hinchable es de aproximadamente 3 y aproximadamente 30% (p/p), preferiblemente de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 15% (p/p). El agente de película puede contener además una sustancia hidrofílica, y en cuyo caso el contenido de una sustancia hidrofílica en el agente de película es de aproximadamente 50% (p/p) o menos, preferiblemente de aproximadamente de 5 a 40% (p/p), aún más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 35% (p/p). Este % (p/p) indica el % en peso en base a una composición de agente de película que se obtiene eliminando el disolvente (p.ej., agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol) a partir de una disolución de agente de película.

30 La preparación de liberación sostenida se produce preparando un núcleo que contiene un fármaco como los ejemplos mostrados más adelante, a continuación se recubre el núcleo resultante con una disolución de agente de película preparada por disolución térmica de una sustancia insoluble en agua, un polímero hinchable o disolviendo o dispersándolo en un disolvente.

I. Preparación de un núcleo que contiene el fármaco

La forma del núcleo que contiene un fármaco que va a ser recubierta con un agente de película (a partir de aquí, a veces referido simplemente como núcleo) no está restringida particularmente, y preferiblemente, el núcleo se conforma en partículas tales como un gránulo o una partícula fina.

35 Cuando el núcleo está compuesto por gránulos o partículas finas, el tamaño de partícula medio de los mismos preferiblemente es de aproximadamente 150 a aproximadamente 2000 μm , aún más preferiblemente, de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1400 μm .

40 La preparación del núcleo se puede llevar a cabo mediante un método de producción habitual. Por ejemplo, un excipiente, un agente aglomerante, un agente desintegrante, un lubricante y un estabilizante adecuados se mezclan con un fármaco, y la mezcla es sometida a un método de granulación por extrusión húmeda, un método de granulación en lecho fluidizado, para preparar un núcleo.

El contenido de los fármacos en un núcleo es de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 95% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 80% (p/p), aún más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% (p/p).

45 Como excipiente contenido en el núcleo, por ejemplo, se usa sacarosa, lactosa, manitol, glucosa, almidón, celulosa cristalina, fosfato cálcico, almidón de maíz. Entre ellos, la celulosa cristalina y el almidón de maíz son preferibles.

50 Como agente aglomerante, por ejemplo, se usan polivinil alcohol, hidroxipropilcelulosa, polietilen glicol, polivinil pirrolidona, Pluronic F68, goma arábiga, gelatina, almidón. Como agente desintegrante, por ejemplo, se usa carboximetilcelulosa de calcio (ECG505), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona reticulada (Crospondona), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC). Entre ellos, son preferibles la hidroxipropilcelulosa, la polivinilpirrolidona, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. Como lubricante e inhibidor de coagulación se usan, por ejemplo, talco, estearato magnésico y sales inorgánicas de los mismos, y como agente lubricante se usa polietilen glicol. Como estabilizante, se usan ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico.

Como preparación de liberación inmediata, se usan agentes orales y parenterales tales como una inyección, y los agentes orales son preferibles.

5 La preparación de liberación inmediata, normalmente, puede contener, además de un fármaco componente activo, también vehículos, aditivos y excipientes usados convencionalmente en el campo farmacéutico (de aquí en adelante, abreviado a veces como excipiente). El excipiente usado no está restringido particularmente siempre que sea un excipiente usado ordinariamente como excipiente de preparación. Por ejemplo, como excipiente para una preparación sólida oral, se enumeran lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricado por Asahi Kasei Corporation), azúcar en polvo, azúcar granulada, manitol, ácido silícico anhidro ligero, carbonato magnésico, carbonato cálcico, L-cisteína, y preferiblemente se enumeran el almidón de maíz y el manitol. Estos excipientes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. El contenido del excipiente es, por ejemplo, de entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 99,4 % p/p, preferiblemente de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 98,5 % p/p, además preferiblemente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 97 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

15 El contenido de un fármaco en la preparación de liberación inmediata puede seleccionarse de forma apropiada en el rango de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 95 % p/p, preferiblemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 60 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

20 Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, normalmente contiene, además de los componentes mencionados anteriormente, también un agente desintegrante. Como dicho agente desintegrante, por ejemplo, se usa carboximetilcelulosa de calcio (ECG-505, fabricada por Gotoku Yakuhi), croscarmelosa sódica (p.ej., Actisol, fabricado por Asahi Kasei Corporation), crospovidona (p.ej., Kollidon CL, fabricado por BASF), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilalmidón (fabricada por Matsutani Kagaku K.K.), carboximetilalmidón sódico (Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo), almidón pregelatinizado parcialmente (PCS, fabricado por Asahi Kasei Corporation), y, por ejemplo, se pueden usar aquellos que desintegran un gránulo por absorción de agua en contacto con agua, provocan hinchamiento, o hacen un canal entre un ingrediente efectivo que constituye el núcleo y un excipiente. Estos agentes desintegrantes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más. La cantidad del agente desintegrante usado se selecciona de forma apropiada dependiendo del tipo y de la cantidad mezclada de un fármaco usado, del diseño de la propiedad de liberación, y por ejemplo es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 % p/p, preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

30 Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, puede contener, además de la composición mencionada anteriormente, si se desea, aditivos convencionales en preparaciones sólidas. Como tales aditivos se usan, por ejemplo, un aglomerante (p.ej., sacarosa, gelatina, polvo de goma arábica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pululán, dextrina), un lubricante (p.ej., polietilén glicol, estearato magnésico, talco, ácido silícico anhidro ligero (p.ej., Aerosil (fabricado por Nippon Aerosil)), un tensioactivo (p.ej., tensioactivos aniónicos tales como alquilsulfato sódico, tensioactivos no iónicos tales como éster de ácido graso de polioxietileno y éster de ácido graso de polioxietilén sorbitán, derivados de aceite de ricino de polioxietileno), un colorante (p.ej., materia colorante alquitranada, caramelo, rojo óxido de hierro, óxido de titanio, riboflavinas), si es necesario, un agente apetitoso (p.ej., un agente edulcorante, un agente aromatizante), un adsorbente, un pre-conservante, un agente humectante, un agente anti-estático. Adicionalmente, como estabilizante también se puede añadir un ácido orgánico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico.

Como el aglomerante mencionado anteriormente, se usa preferiblemente hidroxipropilcelulosa, polietilén glicol y polivinilpirrolidona.

45 La preparación de liberación inmediata puede prepararse, en base a la tecnología habitual de producir preparaciones, mezclando los componentes mencionados anteriormente, y si es necesario, amasando adicionalmente la mezcla y moldeándola. El mezclamiento mencionado anteriormente se lleva a cabo mediante métodos usados generalmente, por ejemplo, mezclado, amasado. Específicamente, cuando se conforma una preparación de liberación inmediata, por ejemplo, en una partícula, se puede preparar según los mismos medios que en el método mencionado anteriormente para preparar un núcleo de una preparación de liberación sostenida, mezclando los componentes usando un granulador vertical, un amasador universal (fabricado por Hata Tekkosho), un granulador de lecho fluidizado FD-5S (fabricado por Powrex Corporation), y a continuación granulando la mezcla mediante un método de granulación por extrusión húmeda, un método de granulación en lecho fluidizado.

55 La preparación de liberación inmediata obtenida y la preparación de liberación sostenida pueden prepararse ellas mismas como productos o pueden prepararse como productos apropiadamente junto a excipientes de preparación, por separado, mediante un método ordinario, y a continuación se pueden administrar simultáneamente o pueden administrarse en combinación con cualquier intervalo de administración, o pueden prepararse ellas mismas como una preparación para administración oral (p.ej., gránulo, partícula fina, comprimido, cápsula) o pueden prepararse como una preparación para administración oral apropiadamente junto a excipientes de preparación. También puede

ser permisible se preparen como gránulos o partículas finas, y que se rellenen en la misma cápsula que va a ser usada como preparación para administración oral.

[3] Comprimido sublingual, agente de desintegración rápida bucal o intraoral y preparación de los mismos

5 El comprimido sublingual, la preparación bucal o los agentes de desintegración rápida intraoral pueden ser una preparación sólida tal como un comprimido, o pueden ser un parche (película) de membrana mucosa oral.

10 Como agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral, es preferible una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente. También puede contener agentes auxiliares tales como un lubricante, agente isotónico, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante. Además, para facilitar la absorción y aumentar la eficacia de uso *in vivo*, también puede contener β -ciclodextrina o derivados de β -ciclodextrina (p.ej., hidroxipropil- β -ciclodextrina).

15 Como el excipiente mencionado anteriormente, se enumeran lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero. Como lubricante se enumera estearato magnésico, estearato cálcico, talco, sílice coloidal, y particularmente son preferibles el estearato magnésico y la sílice coloidal. Como agente isotónico, se enumera cloruro sódico, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea, y particularmente es preferible el manitol. Como vehículo hidrofílico, se enumeran vehículos hidrofílicos hinchables tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulable, ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico, fosfato dicálcico, carbonato cálcico, y particularmente es preferible la celulosa cristalina (p.ej., celulosa microcristalina). Como polímero dispersable en agua, se enumeran gomas (p.ej., goma tragacanto, goma arábica, goma ciamoposis), alginatos (p.ej., alginato sódico), derivados de celulosa (p.ej., metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, almidón soluble en agua, ácidos poliacrílicos (p.ej., Carbomer), ácido polimetacálcico, alcohol de polivinilo, polietilen glicol, polivinilpirrolidona, policarbofil, ácido ascórbico, palmitatos, y son preferibles la hidroxipropilmetilcelulosa, el ácido poliacrílico, el alginato, la gelatina, la carboximetilcelulosa, la polivinilpirrolidona, el polietilen glicol. Particularmente, la hidroxipropilmetilcelulosa es preferible. Como estabilizante, se enumera cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato sódico, ácido ascórbico, glicina, sulfito sódico, y particularmente son preferibles el ácido cítrico y el ácido ascórbico.

20 El agente de desintegración rápida sublingual, bucal e intraoral puede ser producido mezclando el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente mediante un método conocido per se. Además, si se desea, se pueden mezclar los agentes auxiliares mencionados anteriormente tales como un lubricante, un agente isotónico, un vehículo hidrofílico, un polímero dispersable en agua, un estabilizante, un colorante, un agente edulcorante, un conservante. El agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral se obtiene mezclando los componentes mencionados anteriormente simultáneamente o en un intervalo de tiempo, sometiendo a continuación a la mezcla a moldeado a presión para obtener un comprimido. Para alcanzar una dureza adecuada, también puede ser permisible que los materiales sean humedecidos usando un disolvente tal como agua, alcohol si se desea antes y después del proceso de fabricación de comprimidos, y después del moldeo los materiales se secan para obtener un producto.

25 En el caso de moldeo en un parche de membrana de mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y el polímero dispersable en agua mencionado anteriormente (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), excipiente se disuelven en un disolvente tal como agua, y la disolución resultante es moldeada para producir una película. Además, también se pueden añadir aditivos tales como un plastificante, un estabilizante, un antioxidante, un conservante, un colorante, un tampón, un agente edulcorante. Para impartir una elasticidad adecuada a la película, se pueden añadir glicoles tales como polietilen glicol, propilen glicol, o para potenciar la adhesión de la película a un recubrimiento de membrana de mucosa intraoral, también se puede añadir un polímero de bioadhesivo (p.ej., policarbofil, carbopol). En el moldeo, se vierte una disolución sobre la superficie no adhesiva, se extiende hasta obtener un espesor uniforme (preferiblemente, de aproximadamente 10 a 1000 micrómetros) mediante una herramienta de aplicación tal como una paleta de doctor, a continuación la disolución se seca para formar una película. Puede ser ventajoso que la película así formada se seque a temperatura ambiente o aplicando calor, y se corte en un área deseada.

30 Como agente de desintegración rápida intraoral preferible, se enumeran agentes de dosis de dispersión rápida sólidos compuestos de un cuerpo reticulado que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y un vehículo soluble en agua o difusible en agua que es inerte para el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante. Dicho cuerpo reticulado se obtiene sublimando un disolvente de la composición constituido a partir de una disolución preparada disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en un disolvente adecuado.

35 Es preferible que la composición de un agente de desintegración rápida intraoral contenga un agente formador de matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante.

Los ejemplos de agente formador de matriz incluyen proteínas animales o proteínas vegetales tal como gelatinas, dextrinas, proteína de soja, trigo y semilla de psyllium; sustancias de goma tales como goma arábica, goma guar,

xantano; polisacáridos; ácidos alginicos; carboximetilcelulosas; carragenanos; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; sustancias derivadas de un complejo de gelatina-goma arábiga. Además, se incluyen sacáridos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa; sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina; sales inorgánicas tales como fosfato sódico, cloruro sódico y silicato de aluminio; aminoácidos que tienen entre 2 y 12 átomos de carbono tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina.

Uno o más de los agentes formadores de matriz pueden introducirse en una disolución o suspensión antes de la solidificación. Dicho agente formador de matriz puede estar presente además de un tensioactivo, o puede estar presente a la vez que se excluye un disolvente. Los agentes formadores de matriz ayudan a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la disolución o la suspensión en condición difusa, además de la formación de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios tales como un conservante, antioxidante, tensioactivo, agente espesante, colorante, agente regulador de pH, agente aromatizante, agente edulcorante, agente enmascarador del sabor de la comida. Como colorante adecuado, se enumeran los óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y los colorantes FD & C tales como FD & C Azul 2, FD & C Rojo 40 fabricados por Ellis y Everard. Los ejemplos del agente aromatizante adecuado incluyen menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, uva, caramelo, vainilla, cereza, aroma de uva y combinaciones de los mismos. Los ejemplos del agente regulador de pH adecuado incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los ejemplos del agente edulcorante adecuado incluyen aspartame, acesulfame K y taumatina. Los ejemplos del agente enmascarador de sabor de comida adecuado incluyen bicarbonato sódico, resina de intercambio iónico, ciclodextrina-compuestos de inclusión, sustancias adsorbentes y apomorfina microencapsulada.

La preparación contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad que habitualmente varía entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30 % en peso, y son preferibles las preparaciones (tal como el comprimido sublingual mencionado anteriormente, bucal) que pueden disolver el 90% o más del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante (en agua) en el intervalo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 minutos, y las preparaciones de desintegración rápida intraorales que son desintegradas en el intervalo de 1 a 60 segundos, preferiblemente de 1 a 30 segundos, aún más preferiblemente de 1 a 10 segundos, tras ser colocadas en una cavidad oral.

El contenido del excipiente mencionado anteriormente en la preparación completa es de aproximadamente 10 a aproximadamente 99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 % en peso. El contenido de β -ciclodextrina o de derivado de β -ciclodextrina en la preparación completa va entre 0 y aproximadamente 30 % en peso. El contenido del lubricante en la preparación completa es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso. El contenido del agente isotónico en la preparación completa es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70 % en peso. El contenido del vehículo hidrofílico en la preparación completa es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso. El contenido del polímero dispersable en agua en la preparación completa es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 % en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso. El contenido del estabilizante en la preparación completa es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso. La preparación mencionada anteriormente puede contener además aditivos tales como un colorante, un agente edulcorante, un conservante, si es necesario.

La dosis de un agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo del tipo de compuesto de la presente invención, de la edad, peso corporal, afección, forma de fármaco, método de administración, periodo de administración, y por ejemplo, para un paciente con cáncer (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente de combinación se administra intravenosamente, en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, particularmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante, respectivamente, una o varias veces a lo largo del día. Por supuesto, ya que la dosis tal como se ha descrito anteriormente varía dependiendo de varias condiciones, a veces cantidades menores que la dosis mencionada anteriormente pueden ser suficientes, adicionalmente, a veces se tendrán que administrar cantidades superiores al rango especificado.

La cantidad de fármaco concomitante se puede fijar en cualquier valor a menos que los efectos secundarios resulten problemáticos. La dosis diaria en términos de fármaco concomitante difieren dependiendo de la gravedad del síntoma, de la edad, sexo, peso corporal, de la diferencia de sensibilidad del sujeto de administración, del periodo de administración, del intervalo y de la naturaleza, farmacia, tipo de preparación farmacéutica, tipo de ingrediente efectivo, y no está restringida particularmente, y la cantidad de un fármaco normalmente es, en el caso de

administración oral por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 500 mg, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de un mamífero, que normalmente se administra entre una y cuatro veces repartidas en el día.

5 En la administración de un agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse tras la administración del fármaco concomitante, o el fármaco concomitante puede administrarse tras la administración del compuesto de la presente invención, aunque pueden administrarse simultáneamente. Cuando se administran en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente efectivo que se va a administrar, de la forma de fármaco y del método de administración, y por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, un ejemplo es un método en el que el compuesto de la presente
10 invención se administra dentro del intervalo de tiempo de entre 1 minuto y 3 días, preferiblemente entre 10 minutos y 1 día, más preferiblemente entre 15 minutos y 1 hora, después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se presenta como ejemplo un método en el que el fármaco concomitante se administra en un intervalo de tiempo que oscila entre 1 minuto y 1 día, preferiblemente entre 10 minutos y 6 horas, más preferiblemente entre 15 minutos y 1 hora después de la
15 administración del compuesto de la presente invención.

En un método de administración preferible, por ejemplo, el fármaco concomitante que ha sido moldeado en una preparación de administración oral se administra oralmente con una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 200 mg/kg, y aproximadamente 15 minutos después, el compuesto de la presente invención que ha sido moldeado en una preparación de administración oral es administrado oralmente con una dosis diaria de aproximadamente 0,005 a
20 100 mg/kg.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención pueden usarse concurrentemente con una terapia sin fármacos. Para ser precisos, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención pueden combinarse con una terapia sin fármacos tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva que usa angiotensina II, etc., (3) terapia génica, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización con láser, (7) radioterapia.
25

Por ejemplo, usando el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes o después de una cirugía, o antes o después de un tratamiento combinado de dos o tres tipos de los mismos, se pueden alcanzar efectos tales como la prevención de la emergencia de resistencia, la prolongación de la Supervivencia Libre de Enfermedad, la supresión de metástasis o recurrencia de cáncer, la prolongación de la vida.

30 Adicionalmente, es posible combinar un tratamiento con el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención con una terapia de apoyo [(i) administración de antibióticos (p.ej., de tipo β -lactama tal como pansporina, etc., de tipo macrolide tal como claritromicina, etc.) para la complicación con varias enfermedades infecciosas, (ii) la administración de transfusión de altas calorías, la preparación de aminoácidos o la preparación general de vitaminas para la mejora de la malnutrición, (iii) la administración de morfina para la mitigación del dolor, (iv) la administración de un medicamento para aliviar los efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, concentración reducida de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC, fiebre, y (v) la administración de un medicamento para suprimir la resistencia de fármaco múltiple en el cáncer].
35

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administra oralmente (incluyendo preparaciones de liberación sostenida), intravenosamente (incluyendo bolos, infusiones y clatratos), subcutáneamente e intramuscularmente (incluyendo bolos, infusiones y preparaciones de liberación sostenida), transdermalmente, intratumoralmente o proximalmente antes o después de aplicar el tratamiento descrito anteriormente.
40

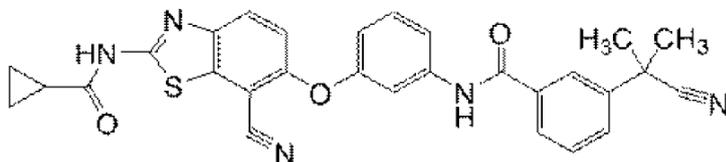
Como periodo para administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de cirugía, etc., por ejemplo, se puede administrar 1 vez aproximadamente de 30 minutos a 24 horas antes de la cirugía, o en 1 a 3 ciclos aproximadamente de 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. De este modo, la cirugía, etc., se pueden llevar a cabo fácilmente debido a que, por ejemplo, un tejido canceroso se reduciría por la administración del compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía.
45

Como periodo para la administración del compuesto de la presente invención o del agente de combinación de la presente invención después de cirugía, etc., por ejemplo, se puede administrar repetidamente durante unas pocas semanas a 3 semanas, aproximadamente 30 minutos a 24 horas después de la cirugía. De esta forma, se potencia el efecto de la cirugía, etc., mediante la administración del compuesto de la presente invención o del agente de combinación de la presente invención tras la cirugía.
50

55 La presente invención se explica con más detalle a continuación en referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Formulación, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Ensayo, que no pretenden ser limitativos.

Ejemplo 1

Producción de N-[3-((7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida



5 (i) Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida

Se disolvió ácido 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (20,0 g, 105 mmol) en tetrahidrofurano (105 mL), y se añadieron cloruro de oxalilo (10,8 mL, 126 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir cloruro de 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoilo. A una disolución de 3-aminofenol (11,4 g, 105 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió una suspensión de hidrogenocarbonato sódico (26,5 g, 315 mmol) en agua (315 mL), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución del cloruro de 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoilo en tetrahidrofurano (105 mL) producido antes, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (300 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (300 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con una mezcla de disolventes (1:1) de éter de diisopropilo y n-hexano para producir el compuesto del título (27,0 g, 92%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,75 (6H, s); 6,36 – 6,65 (1H, m); 7,04 – 7,20 (2H, m); 7,27 – 7,38 (1H, m); 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,66 – 7,80 (1H, m), 7,91 (1H, dt, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,01 (1H, t, J = 1,8 Hz), 9,44 (1H, s), 10,18 (1H, s).

20 (ii) Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]benzamida

A una disolución de 3-ciano-4-fluoronitrobenzoceno (1,76 g, 10,5 mmol) y 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida (2,97 g, 10,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió carbonato potásico (2,17 g, 15,7 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó por filtración, se añadió agua (100 mL) al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 mLx2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: acetato de etilo), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (4,21 g, 94%) en forma de aceite amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,75 (6H, s); 7,01 – 7,19 (2H, m); 7,55 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,68 – 7,80 (2H, m), 7,81 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,89 – 7,99 (1H, m); 8,03 (1H, t, J = 1,7 Hz); 8,48 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz); 8,88 (1H, d, J = 2,8 Hz); 10,56 (1H, s).

35 (iii) Producción de N-[3-(4-amino-2-cianofenoxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

Una suspensión de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]benzamida (4,18 g, 9,80 mmol), cloruro de calcio (3,43 g, 29,4 mmol) y hierro reducido (2,73 g, 49,0 mmol) en etanol (70 mL)/agua (7 mL) se agitó con calefacción a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó por filtración a través de un cartucho de celite y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados fueron combinados y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato sódico saturado (200 mLx2) y salmuera saturada (200 mLx2), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: acetato de etilo), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (3,18 g, 82%) en forma de aceite amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s); 5,48 – 5,66 (2H, br, s); 6,65 – 6,80 (1H, m); 6,86 – 7,05 (3H, m); 7,34 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,42 (1H, t, J = 2,1 Hz); 7,48 – 7,55 (1H, m); 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,69 – 7,81 (1H, m); 7,84 – 7,94 (1H, m); 8,00 (1H, t, J = 1,7 Hz); 10,35 (1H, s).

45 (iv) Producción de N-[3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

Se suspendió tiocianato potásico (1,84 g, 18,9 mmol) en ácido acético (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-[3-(4-amino-2-cianofenoxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (1,5 g, 3,78 mmol) a la disolución obtenida, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10

minutos. Se añadió gota a gota una disolución de bromo (635 mg, 3,97 mmol) en ácido acético (10 mL) a la disolución obtenida a lo largo de 15 minutos. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una disolución de tiocianato potásico (0,734 g, 7,56 mmol) y bromo (241 mg, 1,51 mmol) en ácido acético (5 mL), la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración y se lavó con ácido acético. El filtrado y los lavados se combinaron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (200 mL)/tetrahidrofurano (20 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N (100 mL), una disolución de hidrógeno carbonato sódico al 5% en agua (200 mL) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble fue eliminado por filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice básica (eluato: acetato de etilo). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,38 g, 81%) en forma de polvo amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s); 6,81 – 6,91 (1H, m); 7,04 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,41 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,49 – 7,67 (4H, m); 7,69 – 7,80 (1H, m); 7,84 – 7,95 (3H, m); 8,00 (1H, t, J = 1,7 Hz); 10,39 (1H, s).

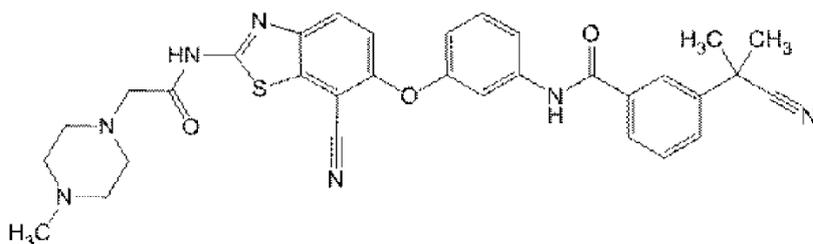
(v) Producción de N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonyl)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

A una disolución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (150 mg, 0,33 mmol) en piridina (2 mL) se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonyl (59 μL , 0,66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con una disolución de hidrógeno carbonato sódico al 5% en agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (119 mg, 69%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 – 1,09 (4H, m); 1,74 (6H, s); 1,96 – 2,10 (1H, m); 6,93 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz); 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,45 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,54 – 7,68 (3H, m); 7,70 – 7,81 (1H, m); 7,91 (1H, d, J = 7,9 Hz); 8,00 (1H, t, J = 1,7 Hz); 8,05 (1H, d, J = 8,9 Hz); 10,43 (1H, s); 13,01 (1H, br s).

Ejemplo 2

Producción de 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-{3-[(7-ciano-2-[(4-metilpiperacina-1-il)acetil]amino)-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil} benzamida

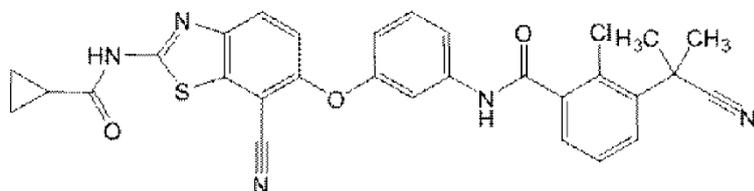


A una disolución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (150 mg, 0,33 mmol) producido en el Ejemplo 1 (iv) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) se le añadió cloruro de cloroacetilo (58 μL , 0,73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (10 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL). El extracto se lavó con salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL). Se añadió trietilamina (136 μL , 0,99 mmol) y 1-metilpiperazina (110 μL , 0,99 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo: de 0/100 a 15/85). La disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para producir el compuesto del título (126 mg, 64%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s); 2,17 (3H, s); 2,37 (4H, br, s); 2,56 (6H, br s); 6,89 – 7,00 (1H, m); 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,45 (1H, t, J = 8,2 Hz); 7,54 – 7,68 (3H, m); 7,73 – 7,79 (1H, m); 7,91 (1H, d, J = 7,9 Hz); 8,00 (1H, t, J = 1,7 Hz); 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,43 (1H, s).

Ejemplo 3

Producción de 2-cloro-N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonyl)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida



5 i) Producción de 2-(3-aminofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo

A una disolución de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (5,00 g, 30,1 mmol) y 3-aminofenol (3,28 g, 30,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió carbonato potásico (6,23 g, 45,2 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo (150 mL). El filtrado y los lavados se combinaron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 20/80 a 70/30) y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (5,09 g, 66%) en forma de polvo amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,48 (2H, s); 6,31 – 6,37 (1H, m); 6,38 (1H, t, J = 2,2 Hz); 6,51 – 6,58 (1H, m); 7,03 (1H, d, J = 9,4 Hz); 7,11 – 7,20 (1H, m); 8,45 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz); 8,82 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(ii) Producción de N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una disolución de 2-(3-aminofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo (2,50 g, 9,79 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,62 mL, 11,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL), con disolución en agua al 5% de hidrógeno carbonato sódico (100 mLx2) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (3,17 g, 92%) en forma de aceite amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,09 (1H, d, J = 9,3 Hz); 7,17 – 7,22 (1H, m); 7,54 – 7,63 (1H, m); 7,63 – 7,72 (2H, m); 8,42 – 8,49 (1H, m); 8,89 (1H, d, J = 2,6 Hz); 11,46 (1H, br s).

(iii) Producción de N-[3-(4-amino-2-cianofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una disolución de N-[3-(2-ciano-4-nitrofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (2,81 g, 8,01 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (20 mL)/metanol (80 mL) se le añadió carbón-paladio al 10% (300 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mLx2) y salmuera saturada (100 mLx2), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 50/50 a 80/20), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (2,48 g, 97%) en forma aceite amarillo claro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,55 (2H, s); 6,81 (1H, d, J = 8,1 Hz); 6,88 – 6,94 (2H, m); 6,96 – 7,03 (1H, m); 7,22 (1H, t, J = 2,1 Hz); 7,32 – 7,42 (1H, m); 7,41 – 7,50 (1H, m); 11,28 (1H, br s).

(iv) Producción de N-[3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

Tiocianato potásico (2,89 g, 29,8 mmol) se suspendió en ácido acético (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-[3-(4-amino-2-cianofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (2,4 g, 7,47 mmol) a la disolución obtenida, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió lentamente gota a gota una disolución de bromo (1,31 g, 8,21 mmol) en ácido acético (10 mL) a la disolución obtenida. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El material insoluble amarillo resultante se retiró por filtración y se lavó con ácido acético. El filtrado y los lavados se combinaron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (200 mL)/tetrahidrofurano (40 mL), se lavó sucesivamente con una disolución de hidrógeno carbonato sódico en agua

(240 mLx2) y salmuera saturada (240 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó en suspensión con éter de diisopropilo para producir el compuesto del título (1,68 g, 59%) en forma de polvo amarillo.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,89 – 7,00 (1H, m); 7,06 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,35 (1H, t, J = 2,1 Hz); 7,44 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,51 – 7,59 (1H, m); 7,63 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,92 (2H, s); 11,30 (1H, s).

(v) Producción de N-(7-ciano-6-{3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

10 A una disolución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,5 g, 3,96 mmol) en piridina (4 mL) se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (467 μL , 5,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (200 mL) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 60/40), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,26 g, 63%) en forma de polvo incoloro.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,80 – 1,13 (4H, m); 1,92 – 2,11 (1H, m); 6,93 – 7,15 (1H, m); 7,22 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,35 – 7,73 (3H, m); 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz); 11,0 – 12,1 (1H, br s); 12,2 – 13,4 (1H, br s).

(vi) Producción de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

20 Se disolvió N-(7-ciano-6-{3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (1,06 g, 2,37 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (25 mL)/metanol (25 mL)/agua (25 mL), se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,05 g, 25,7 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó repetidamente con agua para producir el compuesto del título (0,79 g, 95%) en forma de polvo blanco.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 – 1,14 (4H, m); 1,96 – 2,11 (1H, m); 5,33 (2H, s); 6,18 – 6,30 (2H, m); 6,37 – 6,49 (1H, m); 6,98 – 7,07 (1H, m); 7,10 (1H, d, J = 9,1 Hz); 8,00 (1H, d, J = 9,1 Hz); 12,96 (1H, br s).

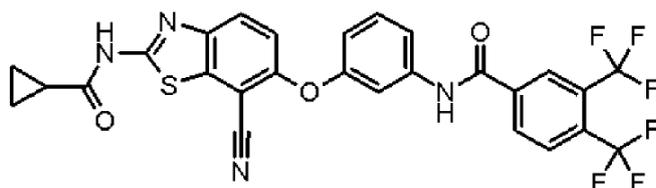
(vii) Producción de 2-cloro-N-[3-((7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

30 A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (76 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (36 μL , 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió a la disolución N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (129 mg, 81%) en forma de polvo blanco.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 – 1,05 (4H, m); 1,84 (6H, s); 1,94 – 2,08 (1H, m); 6,82 – 6,96 (1H, m); 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,43 (1H, t, J = 8,2 Hz); 7,48 – 7,62 (4H, m); 7,66 (1H, dd, J = 7,7, 1,9 Hz); 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,72 (1H, s); 13,00 (1H, br s).

Ejemplo 4

Producción de N-[3-((7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3,4-bis(trifluorometil)benzamida



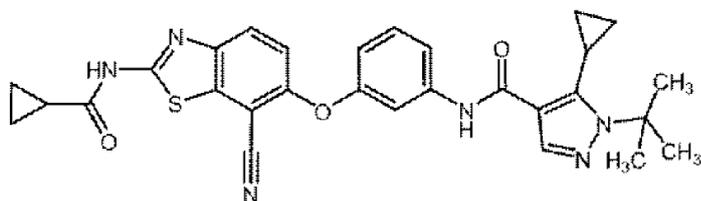
Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,285 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi), ácido 3,4-bis(trifluorometil)benzoico (88 mg, 0,340 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-

azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (129 mg, 0,340 mmol) y piridina (3 mL) se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (10 mL) y salmuera saturada (10 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (119 mg, 71%) en forma de polvo blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,87 – 1,12 (4H, m); 1,97 – 2,12 (1H, m); 6,82 – 7,11 (1H, m); 7,22 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,48 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,59 (1H, t, J = 2,2 Hz); 7,62 – 7,70 (1H, m); 8,06 (1H, d, J = 8,9 Hz); 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz); 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,49 (1H, s); 10,76 (1H, s); 13,00 (1H, s).

Ejemplo 5

Producción de 1-terc-butil-N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxamida

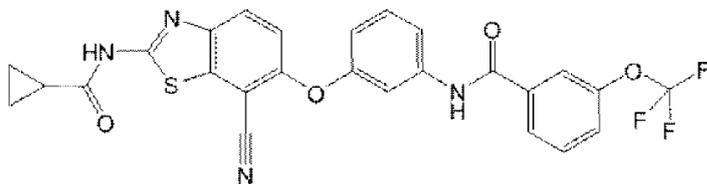


15 A una disolución de ácido 1-terc-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (71 mg, 0,342 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió cloruro de oxalilo (36 μL , 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución en agua al 5% de hidrógeno carbonato sódico (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de sílice/n-hexano: 50/50 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (111 mg, 72%) en forma de polvo blanco.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,60 – 0,78 (2H, m); 0,94 – 1,09 (6H, m); 1,68 (9H, s); 1,93 – 2,14 (2H, m); 6,76 – 6,90 (1H, m); 7,18 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,38 (1H, t, J = 8,4 Hz); 7,49 – 7,57 (2H, m); 7,59 (1H, s); 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,03 (1H, s); 12,99 (1H, s).

Ejemplo 6

30 Producción de N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]-3-(trifluorometoxi)benzamida

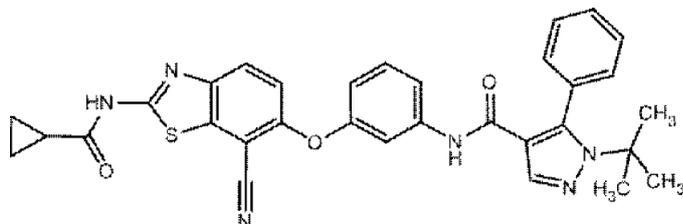


35 A una disolución de ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico (70 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (36 μL , 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió a la disolución N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (90 mg, 59%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 – 1,05 (4H, m); 1,96 – 2,12 (1H, m); 6,82 – 7,01 (1H, m); 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,45 (1H, t, J = 8,2 Hz); 7,56 – 7,74 (4H, m); 7,88 (1H, s); 7,98 (1H, dt, J = 7,6, 1,3 Hz); 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,48 (1H, s); 13,00 (1H, s).

Ejemplo 7

- 5 Producción de 1-terc-butil-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

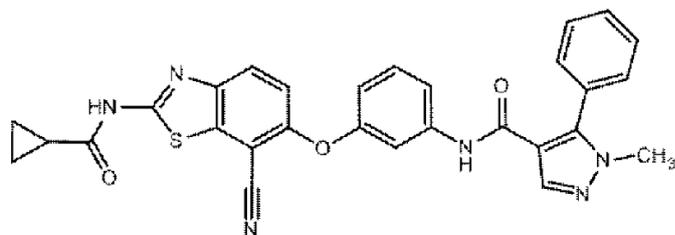


10 A una disolución de ácido 1-terc-butil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (67 mg, 0,274 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (29 μL , 0,338 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió a la disolución N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (80 mg, 0,228 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (15 mL) y salmuera saturada (15 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 40/60 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (73 mg, 55%) en forma de polvo blanco.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 – 1,03 (4H, m); 1,36 (9H, s); 1,94 – 2,07 (1H, m); 6,74 – 6,83 (1H, m); 7,08 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz); 7,34 – 7,48 (7H, m); 8,00 (1H, d, J = 9,1 Hz); 8,04 (1H, s); 9,61 (1H, s), 12,99 (1H, br s).

Ejemplo 8

- Producción de N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil]-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida



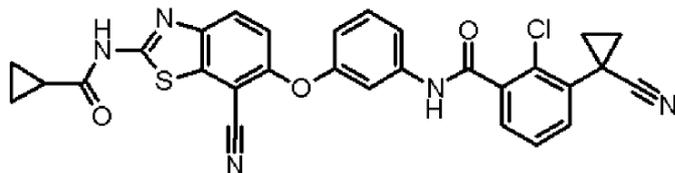
25 A una disolución de ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (55 mg, 0,271 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (58 μL , 0,676 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió a la disolución N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (80 mg, 0,228 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (15 mL) y salmuera saturada (15 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 40/60 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (82 mg, 67%) en forma de polvo blanco.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 – 1,05 (4H, m); 1,88 – 2,12 (1H, m); 3,68 (3H, s); 6,73 – 6,88 (1H, m); 7,11 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,35 (1H, t, J = 8,2 Hz); 7,41 – 7,57 (7H, m); 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz); 8,12 (1H, s); 9,87 (1H, s); 12,99 (1H, s).

40

Ejemplo 9

Producción de 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-N-[3-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonyl)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)fenil]benzamida

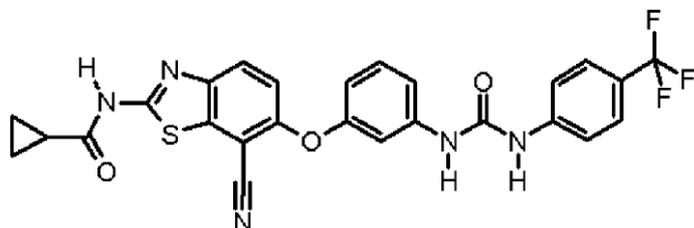


- 5 A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)benzoico (75 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (36 μ L, 0,420 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió a la disolución N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 70/30 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (113 mg, 72%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,93 – 1,08 (4H, m); 1,38 – 1,49 (2H, m); 1,76 – 1,85 (2H, m); 1,95 – 2,10 (1H, m); 6,86 – 6,98 (1H, m); 7,21 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,37 – 7,52 (2H, m); 7,52 – 7,58 (2H, m); 7,58 – 7,63 (1H, m); 7,65 (1H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz); 8,05 (1H, d, J = 9,1 Hz); 10,72 (1H, s); 13,01 (1H, br s).

Ejemplo 10

- 20 Producción de N-{7-ciano-6-[3-((4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}-ciclopropanocarboxamida

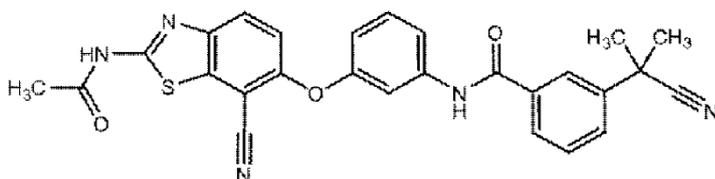


- La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (120 mg, 0,342 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (63 mg, 0,445 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo: 0/100 a 5/95). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (173 mg, 94%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,93 – 1,08 (4H, m); 1,99 – 2,07 (1H, m); 6,74 – 6,85 (1H, m); 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,20 – 7,28 (1H, m); 7,32 – 7,45 (2H, m); 7,62 (4H, s); 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz); 9,01 (1H, s); 9,13 (1H, s); 13,00 (1H, s).

Ejemplo 11

- 35 Producción de N-[3-([2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

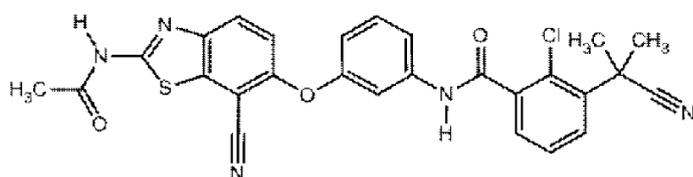


A una disolución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida (200 mg, 0,44 mmol) producida en el Ejemplo 1 (iv) en piridina (2 mL) se le añadió cloruro de acetilo (41 μ L, 0,57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con una disolución en agua al 5% de hidrógeno carbonato sódico (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 50/50 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (127 mg, 58%) en forma de polvo blanco.

5
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s); 2,25 (3H, s); 6,88 – 7,00 (1H, m); 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,45 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,54 – 7,69 (3H, m); 7,71 – 7,79 (1H, m); 7,91 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,00 (1H, t, J = 1,6 Hz); 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,43 (1H, s); 12,71 (1H, s).

Ejemplo 12

Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida



15
(i) Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una disolución de N-{3-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (8,0 g, 21,1 mmol) producida en el Ejemplo 3 (iv) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió piridina (20 mL, 250 mmol) y cloruro de acetilo (1,8 mL, 25,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (500 mL). La disolución obtenida se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (300 mL) y salmuera saturada (300 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (6,43 g, 72%) en forma de polvo blanco.

20
25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 6,97 – 7,09 (1H, m); 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,44 (1H, t, J = 2,1 Hz); 7,49 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,54 – 7,63 (1H, m); 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz); 11,38 (1H, br s); 12,73 (1H, br s).

(ii) Producción de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

Se disolvió N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,8 g, 16,2 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (75 mL)/metanol (25 mL)/agua (25 mL), se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,99 g, 48,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y tetrahidrofurano (200 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (300 mL) y salmuera saturada (300 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en N,N-dimetilformamida/acetato de etilo (1:1), y el material insoluble fue recogido por filtración para obtener el compuesto del título (2,00 g, 38%) en forma de polvo blanco.

30
35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,24 (3H, s); 5,33 (2H, s); 6,20 – 6,30 (2H, m); 6,38 – 6,45 (1H, m); 7,01 – 7,15 (2H, m); 8,01 (1H, d, J = 8,9 Hz); 12,67 (1H, s).

(iii) Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

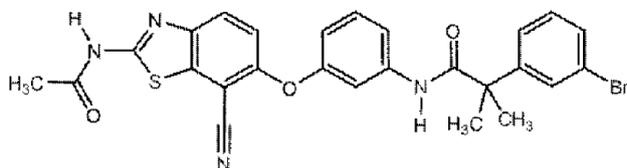
A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (165 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (79 μ L, 0,93 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (200 mg, 0,62 mmol) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (12 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol para producir el compuesto del título (264 mg, 81%) en forma de polvo blanco.

40
45

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s); 2,25 (3H, s); 6,86 – 6,96 (1H, m); 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,43 (1H, t, J = 8,4 Hz); 7,48 – 7,62 (4H, m); 7,63 – 7,71 (1H, m); 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,73 (1H, s); 12,71 (1H, s).

Ejemplo 13

Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-2-(3-bromofenil)-2-metilpropanamida



5

A una disolución de ácido 2-(3-bromofenil)-2-metilpropiónico (89 mg, 0,361 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (40 μL , 0,466 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0,308 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (12 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (6 mL) y salmuera saturada (6 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol para producir el compuesto del título (136 mg, 81%) en forma de polvo blanco.

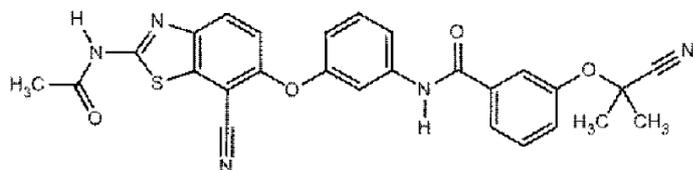
10

15

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,53 (6H, s); 2,25 (3H, s); 6,72 – 6,93 (1H, m); 7,14 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,22 – 7,41 (3H, m); 7,48 (4H, dt, J = 11,8, 1,8 Hz); 8,03 (1H, d, J = 9,1 Hz); 9,29 (1H, s); 12,70 (1H, s).

Ejemplo 14

Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzamida



20

(i) Producción de 3-(cianometoxi)benzoato de metilo

A una disolución de 3-hidroxibenzoato de metilo (5,00 g, 32,9 mmol) en acetona (60 mL) se le añadió bromoacetronitrilo (2,63 mL, 39,4 mmol) y carbonato potásico (6,81 g, 49,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (100 mL), y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (100 mL, 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 mL), y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble fue eliminado por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 10/90 a 20/80), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (5,43 g, 86%) en forma de aceite incoloro.

25

30

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (3H, s); 5,27 (2H, s); 7,37 (1H, ddd, J = 7,8, 2,6, 1,3 Hz); 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,59 (1H, dd, J = 2,6, 1,3 Hz); 7,68 (1H, dt, J = 7,8, 1,3 Hz).

(ii) Producción de 3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzoato de metilo

A una disolución de 3-(cianometoxi)benzoato de metilo (6,00 g, 31,4 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se le añadió yoduro de metilo (15,6 mL, 251 mmol), y se añadió gota a gota una disolución 1,1 M de disilazide de hexametil de litio (62,8 mL, 69,0 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C a lo largo de 1,5 h. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (150 mL) y una disolución de cloruro amónico saturado en agua (150 mL), la capa orgánica y la capa acuosa fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL), y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 0/100 a 10/90), y la fracción que contenía el

35

40

producto objetivo se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (2,07 g, 30%) en forma de aceite amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,71 (6H, s); 3,86 (3H, s); 7,46 (1H, ddd, J = 7,8, 2,4, 1,2 Hz); 7,56 (1H, dt, J = 0,3, 7,8 Hz); 7,69 – 7,72 (1H, m); 7,79 (1H, ddd, J = 7,8, 2,4, 1,2 Hz).

5 (iii) Producción de ácido 3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzoico

A una disolución de 3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzoato de metilo (2,07 g, 9,44 mmol) en metanol (12 mL)/tetrahidrofurano (4 mL) se le añadió una disolución acuosa 2N de hidróxido sódico (9,44 mL, 18,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6N (5 mL), se añadió ácido clorhídrico 1N (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL, 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 10/90 a 50/50), y se concentró una fracción que contenía el producto objetivo a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo y n-hexano para producir el compuesto del título (1,01 g, 51%) en forma de cristales incoloros.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,72 (6H, s); 7,42 (1H, ddd, J = 7,9, 2,5, 1,2 Hz); 7,54 (1H, t, J = 7,9 Hz); 7,70 – 7,73 (1H, m); 7,78 (1H, dt, J = 7,9, 1,2 Hz); 13,18 (1H, br s).

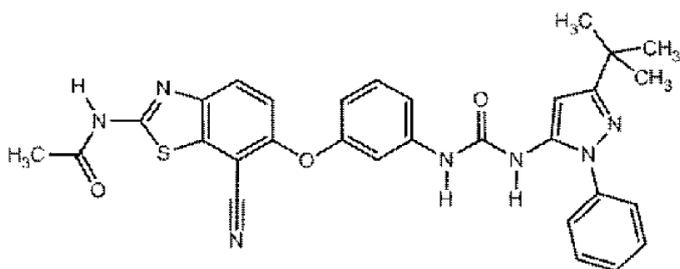
(iv) Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzamida

Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii), ácido 3-(1-ciano-1-metiletoxi)benzoico (114 mg, 0,555 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (211 mg, 0,554 mmol), y piridina (2 mL)/N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol para producir el compuesto del título (162 mg, 69%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,73 (6H, s); 2,25 (3H, s); 6,87 – 6,98 (1H, m); 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,36 – 7,50 (2H, m); 7,56 (1H, t, J = 7,9 Hz); 7,62 (1H, t, J = 2,1 Hz); 7,63 – 7,71 (2H, m); 7,73 – 7,81 (1H, m); 8,06 (1H, d, J = 8,9 Hz); 10,40 (1H, s); 12,71 (1H, s).

30 Ejemplo 15

Producción de N-[6-(3-[[3-(terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamoi]amino]fenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-acetamida

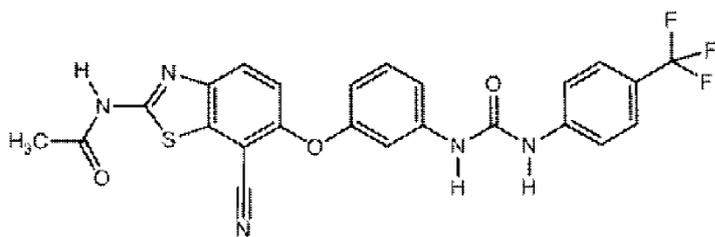


35 A una disolución de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) en dimetilsulfóxido (2 mL) se le añadió (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (190 mg, 0,485 mmol) y trietilamina (70 μL , 0,508 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 70/30 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/dietil éter para producir el compuesto del título (155 mg, 59%) en forma de polvo blanco.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,26 (9H, s); 2,25 (3H, s); 6,34 (1H, s); 6,76 (1H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz); 7,08 – 7,18 (2H, m); 7,27 – 7,58 (7H, m); 8,02 (1H, d, J = 8,9 Hz); 8,42 (1H, s); 9,21 (1H, s); 12,69 (1H, s).

Ejemplo 16

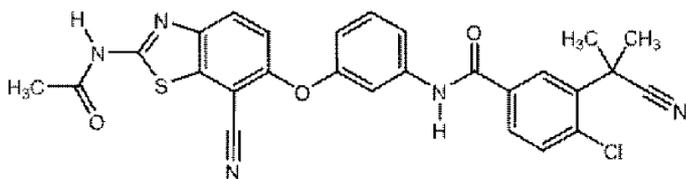
45 Producción de N-[7-ciano-6-[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoi]amino]fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il]-acetamida



- La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (86 μ L, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (10 mL) y salmuera saturada (10 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 40/60 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en 2-butanona/n-hexano para producir el compuesto del título (165 mg, 70%) en forma de polvo blanco.
- 5
- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 6,75 – 6,81 (1H, m); 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,20 – 7,28 (1H, m); 7,33 – 7,42 (2H, m); 7,56 – 7,69 (4H, m); 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz); 9,01 (1H, s); 9,13 (1H, s); 12,70 (1H, s).

Ejemplo 17

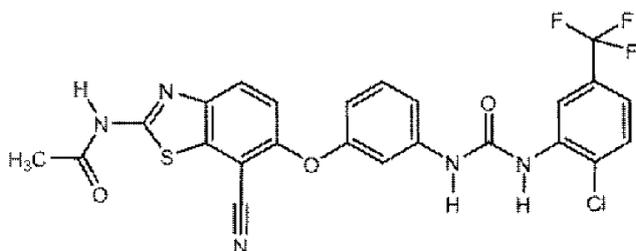
Producción de n-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-4-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida



- 15 A una disolución de ácido 4-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (83 mg, 0,370 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió cloruro de oxalilo (40 μ L, 0,462 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0,308 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (108 mg, 66%) en forma de polvo blanco.
- 20
- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,86 (6H, s); 2,25 (3H, s); 6,89 – 7,00 (1H, m); 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,45 (1H, t, J = 8,4 Hz); 7,55 – 7,66 (2H, m); 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,90 – 8,02 (2H, m); 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,50 (1H, s); 12,71 (1H, s).

Ejemplo 18

Producción de N-[6-[3-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoi]amino]fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida



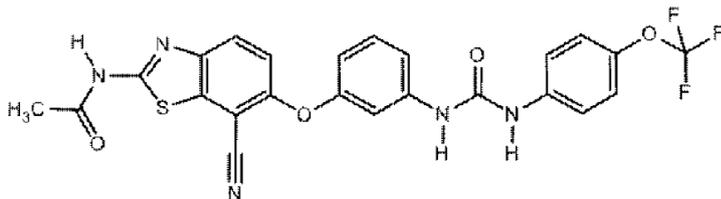
- 30 La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-cloro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (90 μ L, 0,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 40/60 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol para producir el compuesto del título (186 mg, 74%) en forma de polvo blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 6,74 – 6,87 (1H, m); 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,20 – 7,29 (1H, m); 7,34 – 7,46 (3H, m); 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz); 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz); 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz); 8,62 (1H, s); 9,74 (1H, s); 12,70 (1H, s).

Ejemplo 19

Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

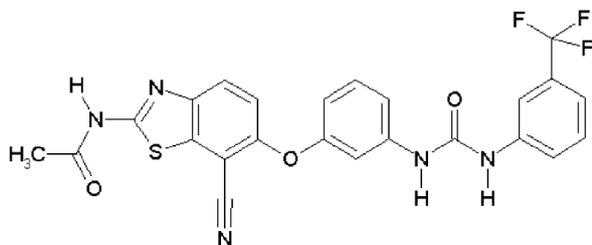


10 La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (150 mg, 0,462 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (91 μL , 0,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 80/20 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en éter diisopropílico para producir el compuesto del título (147 mg, 60%) en forma de polvo blanco.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 6,70 – 6,83 (1H, m); 7,10 – 7,24 (2H, m); 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,31 – 7,42 (2H, m); 7,46 – 7,58 (2H, m); 8,04 (1H, d, J = 9,1 Hz); 8,92 (1H, s); 8,93 (1H, s); 12,70 (1H, s).

20 Ejemplo 20

Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

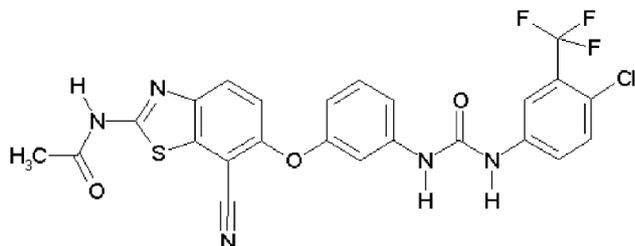


25 La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (120 mg, 0,369 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (66 μL , 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo: 0/100 a 5/95), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en metanol para producir el compuesto del título (106 mg, 56%) en forma de polvo blanco.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 6,74 – 6,80 (1H, m); 7,15 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,19 – 7,27 (1H, m); 7,28 – 7,44 (3H, m); 7,45 – 7,64 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,04 (1H, d, J = 9,1 Hz); 9,00 (1H, s); 9,07 (1H, s); 12,69 (1H, s).

Ejemplo 21

Producción de N-[6-[3-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

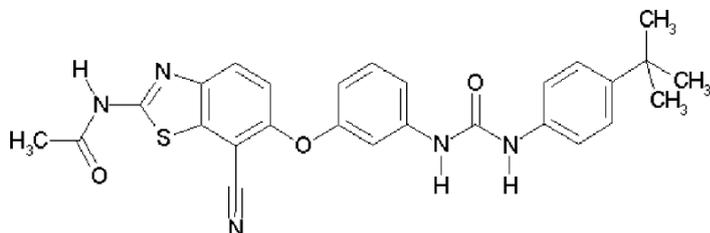


5 La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (120 mg, 0,369 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-cloro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (106 mg, 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo: 0/100 a 5/95), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetona/n-hexano para producir el compuesto del título (114 mg, 57%) en forma de polvo blanco.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 6,73 – 6,84 (1H, m); 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,22 – 2,28 (1H, m); 7,32 – 7,42 (2H, m); 7,54 – 7,70 (2H, m); 7,96 – 8,10 (2H, m); 9,05 (1H, s); 9,19 (1H, s); 12,70 (1H, s).

15 Ejemplo 22

Producción de N-[6-(3-([4-terc-butilfenil]carbamoil)amino)fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

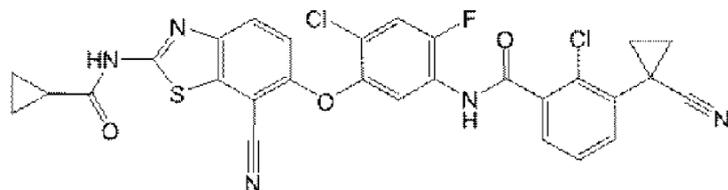


20 La N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (120 mg, 0,369 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 mL), se añadió 1-isocianato-4-(terc-butil)benzene (85 μL , 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución al 5% en agua de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 60/40 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetona/n-hexano para producir el compuesto del título (73 mg, 40%) en forma de polvo blanco.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,25 (9H, s); 2,25 (3H, s); 6,72 – 6,75 (1H, m); 7,10 – 7,22 (2H, m); 7,24 – 7,44 (6H, m); 8,03 (1H, d, J = 9,1 Hz); 8,59 (1H, s); 8,81 (1H, s); 12,69 (1H, s).

Ejemplo 23

30 Producción de 2-cloro-N-[4-cloro-5-([7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-cianociclopropil)benzamida



(i) Producción de 2-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo

A una disolución de 3-ciano-4-fluoronitrobenzoceno (7,0 g, 42,1 mmol) y 5-amino-2-cloro-4-fluorofenol (7,0 g, 42,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 mL) se añadió carbonato potásico (8,71 g, 63,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (200 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (270 mL)/tetrahidrofurano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (200 mLx2) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (13,1 g, cuantitativo) en forma de polvo amarillo.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,75 (2H, s); 6,79 (1H, d, J = 8,1 Hz); 6,96 (1H, d, J = 9,3 Hz); 7,46 (1H, d, J = 11,0 Hz); 8,43 (1H, dd, J = 9,3, 2,8 Hz); 8,87 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(ii) Producción de N-[4-cloro-5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una disolución de 2-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo (10 g, 32,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió anhídrido trifluoroacético (5,87 mL, 42,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (200 mLx3) y salmuera saturada (200 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (12,6 g, 96%) en forma de aceite amarillo.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,03 (1H, d, J = 9,3 Hz); 7,86 (1H, d, J = 7,0 Hz); 7,99 (1H, d, J = 9,8 Hz); 8,46 (1H, dd, J = 9,3, 2,8 Hz); 8,91 (1H, d, J = 2,8 Hz); 11,61 (1H, s).

(iii) Producción de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-4-cloro-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una disolución de N-[4-cloro-5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (16,0 g, 39,6 mmol) en ácido acético (850 mL)/tetrahidrofurano (500 mL) se le añadió hierro reducido (11,1 g, 198 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó por filtración a través de un cartucho de celite, y se lavó con ácido acético. El filtrado y los lavados se combinaron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (900 mL)/tetrahidrofurano (100 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (500 mL) y salmuera saturada (500 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 10/90 a 50/50), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (12,2 g, 82%) en forma de polvo blanco.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,56 (2H, s); 6,86 – 6,96 (3H, m); 7,13 (1H, d, J = 6,8 Hz); 7,79 (1H, d, J = 9,8 Hz); 11,33 (1H, s).

(iv) Producción de N-[5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-cloro-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una disolución de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-4-cloro-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 2,68 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió tiocianato potásico (1,3 g, 13,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió lentamente gota a gota una disolución de bromo (513 mg, 3,21 mmol) en ácido acético (10 mL) a la disolución obtenida. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El material insoluble amarillo resultante se eliminó por filtración y se lavó con ácido acético. El filtrado y los lavados se combinaron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (150 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (150 mLx2) y salmuera saturada (150 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (0,71 g, 60%) en forma de polvo blanco.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,88 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,44 (1H, d, J = 6,8 Hz); 7,59 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,85 (1H, d, J = 9,8 Hz); 7,92 (2H, s); 11,41 (1H, s).

(v) Producción de N-(6-{2-cloro-4-fluoro-5-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropano-carboxamida

A una disolución de N-[5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-cloro-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,7 g, 1,63 mmol) en piridina (3 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (191 μL , 2,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo

55

obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 20/80 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (348 mg, 43%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 – 1,09 (4H, m); 1,95 – 2,12 (1H, m); 7,04 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,58 (1H, d, J = 6,8 Hz); 7,89 (1H, d, J = 9,8 Hz); 8,03 (1H, d, J = 8,9 Hz); 11,47 (1H, br s); 13,02 (1H, s).

(vi) Producción de N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboxamida

A una disolución de borohidruro sódico (266 mg, 7,02 mmol) en etanol (10 mL) se añadió gota a gota metanol (1 mL), y se añadió a la suspensión N-(6-{2-cloro-4-fluoro-5-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida (350 mg, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (acetato de etilo/n-hexano: 50/50), y la banda que contenía el producto objetivo fue recuperada mediante rascado, y se eluyó con tetrahidrofurano al 10%/acetato de etilo. La disolución obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (180 mg, 64%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 – 1,08 (4H, m); 1,93 – 2,12 (1H, m); 5,59 (2H, s); 6,62 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,38 (1H, d, J = 11,0 Hz); 7,98 (1H, d, J = 9,0 Hz); 12,98 (1H, br s).

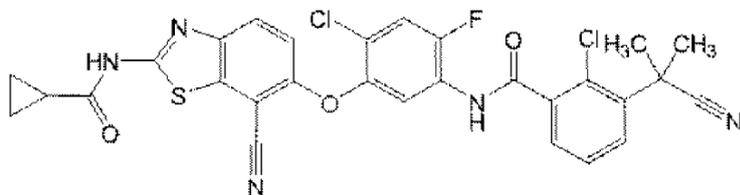
(vii) Producción de 2-cloro-N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi}-2-fluorofenil]-3-(1-cianociclopropil)benzamida

A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)benzoico (75 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió cloruro de oxalilo (36 μL , 0,427 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,248) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (25 mL) y salmuera saturada (25 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 50/50 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en dietil éter para producir el compuesto del título (85 mg, 57%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 – 1,03 (4H, m); 1,39 – 1,52 (2H, m); 1,70 – 1,86 (2H, m); 1,93 – 2,10 (1H, m); 7,03 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,46 (1H, t, J = 7,6 Hz); 7,54 – 7,61 (1H, m); 7,65 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz); 7,85 (1H, d, J = 10,2 Hz); 7,91 – 8,05 (2H, m); 10,74 (1H, s); 13,00 (1H, br s).

Ejemplo 24

Producción de 2-cloro-N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi}-2-fluorofenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida



A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (74 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió cloruro de oxalilo (35 μL , 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). La N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23 (vi) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

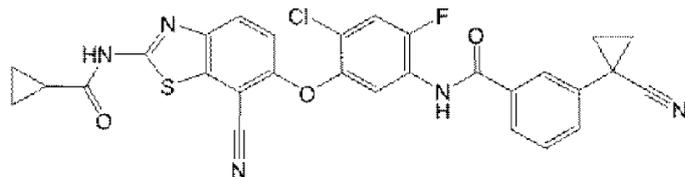
etilo/n-hexano: 20/80 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (120 mg, 88%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 – 1,09 (4H, m); 1,83 (6H, s); 1,95 – 2,10 (1H, m); 7,04 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,45 – 7,61 (2H, m); 7,65 (1H, dd, J = 7,7, 1,9 Hz); 7,84 (1H, d, J = 10,0 Hz); 7,95 – 8,07 (2H, m); 10,77 (1H, s); 13,00 (1H, s).

5

Ejemplo 25

Producción de N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-cianociclopropil) benzamida



- 10 A una disolución de ácido 3-(1-cianociclopropil)benzoico (74 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (35 μL , 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). La N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropano-carboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23 (vi) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (7 mL) y salmuera saturada (7 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 20/80 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (105 mg, 83%) en forma de polvo blanco.

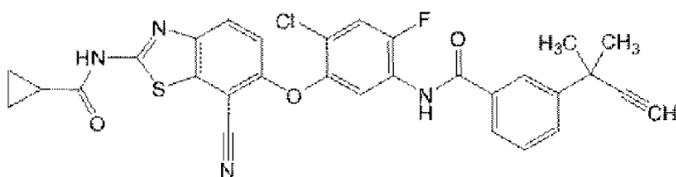
15

20

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 – 1,07 (4H, m); 1,54 – 1,64 (2H, m); 1,76 – 1,86 (2H, m); 1,93 – 2,09 (1H, m); 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,48 – 7,62 (2H, m); 7,67 (1H, d, J = 7,0 Hz); 7,80 – 7,91 (3H, m); 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,37 (1H, s); 13,00 (1H, br s).

Ejemplo 26

- 25 Producción de N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)benzamida



30

35

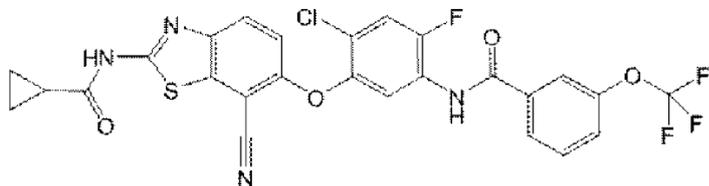
A una disolución de ácido 3-(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)benzoico (62 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió cloruro de oxalilo (35 μL , 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió a la disolución la N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropano-carboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23 (vi), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 20/80 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (72 mg, 56%) en forma de polvo blanco.

40

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 – 1,08 (4H, m); 1,57 (6H, s); 1,94 – 2,09 (1H, m); 3,31 (1H, s); 7,05 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,40 – 7,55 (1H, m); 7,63 – 7,73 (1H, m); 7,74 – 7,91 (3H, m); 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz); 8,08 (1H, t, J = 1,7 Hz); 10,33 (1H, s); 13,00 (1H, s).

Ejemplo 27

Producción de N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-2-fluorofenil]-3-(trifluorometoxi)benzamida

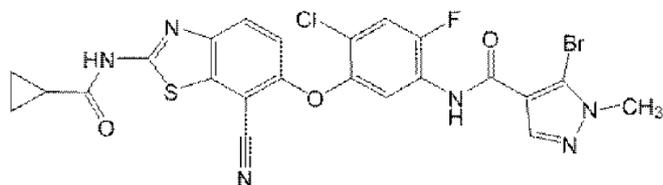


- 5 A una disolución de ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico (68 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió cloruro de oxalilo (35 μ L, 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió a la disolución la N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23 (vi), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 10/90 a 60/40), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (85 mg, 65%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 – 1,05 (4H, m); 1,95 – 2,11 (1H, m); 7,05 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,56 – 7,75 (3H, m); 7,80 – 7,91 (2H, m); 7,98 (1H, dt, J = 7,4, 1,5 Hz); 8,03 (1H, d, J = 8,9 Hz); 10,48 (1H, br s); 13,00 (1H, br s).

Ejemplo 28

- 20 Producción de 5-bromo-N-[4-cloro-5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-2-fluorofenil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

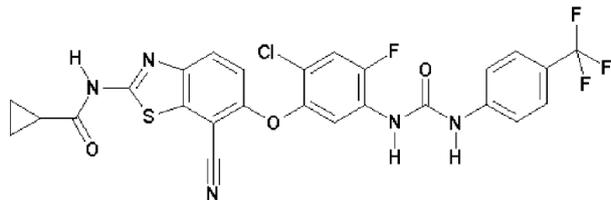


- 25 A una disolución de ácido 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (68 mg, 0,331 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió cloruro de oxalilo (35 μ L, 0,408 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). Se añadió a la disolución la N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboximida (90 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo 23 (vi), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (7 mL) y salmuera saturada (7 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 60/40 a 100/0), y la disolución obtenida se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (34 mg, 26%) en forma de polvo blanco.

- 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,88 – 1,14 (4H, m); 1,95 – 2,10 (1H, m); 3,86 (3H, s); 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,72 (1H, d, J = 7,2 Hz); 7,82 (1H, d, J = 10,0 Hz); 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz); 8,17 (1H, s); 9,92 (1H, s); 12,99 (1H, s).

Ejemplo 29

Producción de N-{6-[2-cloro-4-fluoro-5-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenoxi]-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il}-ciclopropanocarboxamida

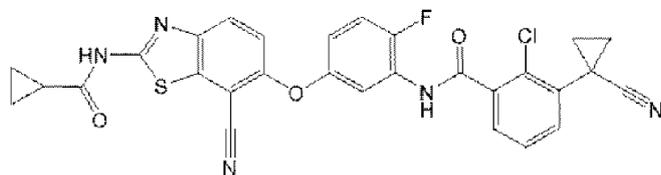


5 La N-[6-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,372 mmol) producida en el Ejemplo 23 (vi) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benzeno (69 μ L, 0,484 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo: 0/100 a 5/95), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetona/n-hexano para producir el compuesto del título (115 mg, 52%) en forma de polvo blanco.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 – 1,12 (4H, m); 1,95 – 2,06 (1H, m); 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,55 – 7,68 (4H, m); 7,78 (1H, d, J = 10,8 Hz); 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz); 8,14 (1H, d, J = 7,4 Hz); 8,97 (1H, d, J = 2,5 Hz); 9,50 (1H, s); 13,00 (1H, s).

Ejemplo 30

Producción de 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-N-[5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)-2-fluorofenil]benzamidina



20 (i) Producción de 2-(3-amino-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo

A una disolución de 3-ciano-4-fluoronitrobenzeno (9,36 g, 56,3 mmol) y 3-amino-4-fluorofenol (7,16 g, 56,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL) se añadió carbonato potásico (11,7 g, 84,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (300 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (270 mL)/tetrahidrofurano (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (270 mL)/tetrahidrofurano (30 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (300 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: acetato de etilo). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (15,6 g, cuantitativo) en forma de polvo beige.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,55 (2H, s); 6,33 – 6,46 (1H, m); 6,60 (1H, dd, J = 7,6, 3,0 Hz); 7,02 (1H, d, J = 9,4 Hz); 7,13 (1H, dd, J = 11,1, 8,7 Hz); 8,44 (1H, dd, J = 9,4, 2,7 Hz); 8,83 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(ii) Producción de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

35 A una disolución de 2-(3-amino-4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzonitrilo (10 g, 36,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (9,99 mL, 47,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (450 mL)/tetrahidrofurano (50 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (500 mLx2) y salmuera saturada (500 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: acetato de etilo). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (12,6 g, 93%) en forma de sólido blanco.

40

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,06 (1H, d, J = 9,4 Hz); 7,35 – 7,45 (1H, m); 7,51 – 7,63 (2H, m); 8,47 (1H, dd, J = 9,4, 2,8 Hz); 8,88 (1H, d, J = 2,8 Hz); 11,51 (1H, s).

(iii) Producción de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

5 A una disolución de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (6,00 g, 16,3 mmol) en metanol (160 mL) se añadió carbón-paladio al 10% (600 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (5,44 g, 99%) en forma de aceite grisáceo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,53 (2H, s); 6,84 – 7,00 (4H, m); 7,09 81H, dd, J = 6,2, 3,2 Hz); 7,33 (1H, t, J = 9,5 Hz); 11,20 (1H, br s).

10 (iv) Producción de n-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida

Se suspendió tiocianato potásico (7,72 g, 79,4 mmol) en ácido acético (30 mL), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (5,4 g, 15,9 mmol) en ácido acético (200 mL) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente otros 10 minutos. Se añadió lentamente gota a gota una disolución de bromo (5,05 g, 31,5 mmol) en ácido acético (30 mL) a la disolución obtenida. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El material insoluble amarillo resultante se eliminó por filtración y se lavó con ácido acético. El filtrado y los lavados fueron combinados y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (500 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (250 mLx2) y salmuera saturada (250 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: acetato de etilo). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (5,36 g, 85%) en forma de polvo amarillo claro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,00 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,10 – 7,19 (1H, m); 7,26 (1H, dd, J = 6,1, 3,1 Hz); 7,42 (1H, t, J = 9,5 Hz); 7,62 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,91 (2H, s); 11,34 (1H, s).

25 (v) Producción de N-(7-ciano-6-{4-fluoro-3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

30 A una disolución de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 2,52 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió piridina (1,0 mL, 12,5 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (395 μL , 4,35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió piridina (4,0 mL, 50 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (100 μL , 1,10 mmol), y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (20 mLx2), con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (410 mg, 38%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 – 1,05 (4H, m); 1,97 – 2,09 (1H, m); 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,19 – 7,28 (1H, m); 7,36 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz); 7,46 (1H, t, J = 9,5 Hz); 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz); 11,36 (1H, s); 12,99 (1H, s).

(vi) Producción de N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboxamida

40 A una disolución de borohidruro sódico (586 mg, 15,5 mmol) en etanol (7 mL) se añadió gota a gota metanol (3 mL). A dicha suspensión se añadió N-(7-ciano-6-{4-fluoro-3-[(trifluoroacetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida (360 mg, 0,775 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 80/20 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (194 mg, 68%) en forma de polvo blanco.

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,89 – 1,07 (4H, m); 1,95 – 2,08 (1H, m); 5,40 (2H, s); 6,16 – 6,35 (1H, m); 6,49 (1H, dd, J = 7,6, 3,0 Hz); 6,96 – 7,11 (2H, m); 8,00 (1H, d, J = 8,9 Hz); 12,94 (1H, br s).

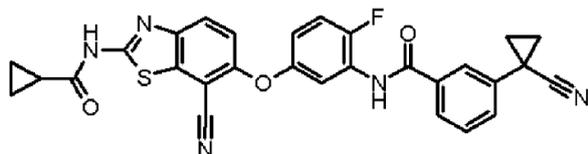
(vii) Producción de 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-N-[5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi}-2-fluorofenil]benzamida

A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)benzoico (60 mg, 0,272 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (29 μ L, 0,340 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboxamida (84 mg, 0,227 mmol) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (25 mL) y salmuera saturada (25 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 80/20), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (92 mg, 59%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 – 1,10 (4H, m); 1,39 – 1,49 (2H, m); 1,75 – 1,86 (2H, m); 1,96 – 2,09 (1H, m); 6,99 – 7,12 (1H, m); 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,34 – 7,52 (2H, m); 7,54 – 7,69 (2H, m); 7,81 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz); 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,62 (1H, s); 12,99 (1H, s).

Ejemplo 31

Producción de 3-(1-cianociclopropil)-N-[5-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)oxi}-2-fluorofenil]benzamida

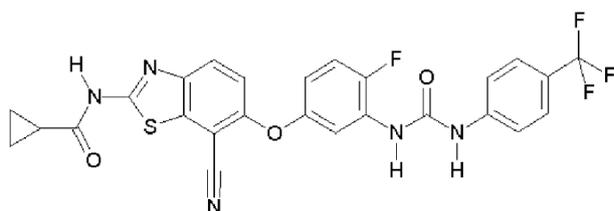


A una disolución de ácido 3-(1-cianociclopropil)benzoico (51 mg, 0,272 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (29 μ L, 0,340 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). La N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboxamida (84 mg, 0,227 mmol) producida en el Ejemplo 30 (vi) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (25 mL) y salmuera saturada (25 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 40/60 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (105 mg, 86%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,94 – 1,06 (4H, m); 1,56 – 1,65 (2H, m); 1,77 – 1,84 (2H, m); 1,97 – 2,10 (1H, m); 7,06 – 7,21 (2H, m); 7,35 – 7,63 (4H, m); 7,80 – 7,92 (2H, m); 8,04 (1H, d, J = 9,1 Hz); 10,29 (1H, s); 12,98 (1H, s).

Ejemplo 32

Producción de N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({[4-(trifluorometil)fenil]-carbamoil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}-ciclopropanocarboxamida



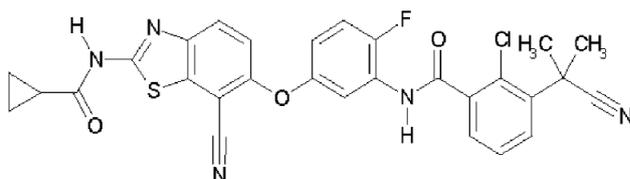
La N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,402 mmol) producida en el Ejemplo 30 (vi) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió 1-isocianato-4-(trifluorometil)benzene (75 μ L, 0,522 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 60/40 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetona/n-hexano para producir el compuesto del título (115 mg, 51%) en forma de polvo blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,84 – 1,22 (4H, m); 1,86 – 2,07 (1H, m); 6,68 – 6,92 (1H, m); 7,13 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,36 (1H, dd, J = 11,0, 9,1 Hz); 7,55 – 7,73 (4H, m); 7,91 – 8,13 (2H, m); 8,87 (1H, d, J = 2,5 Hz); 9,51 (1H, s); 12,99 (1H, s).

Ejemplo 33

Producción de 2-cloro-N-[5-((7-ciano-2-((ciclopropilcarbonyl)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-2-fluorofenil]-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

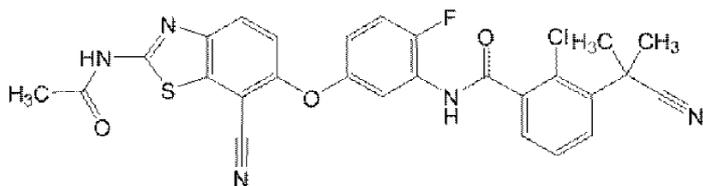


10 A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (108 mg, 0,482 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (52 μL , 0,601 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1,5 mL). La N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-ciclopropano-
 15 carboxamida (150 mg, 0,407 mmol) producida en el Ejemplo 30 (vi) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 50/50 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (116 mg, 50%) en forma de polvo blanco.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,90 – 1,10 (4H, m); 1,84 (6H, s); 1,93 – 2,12 (1H, m); 7,07 (1H, dt, J = 8,8, 3,5 Hz); 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,41 (1H, dd, J = 10,1, 9,2 Hz); 7,46 – 7,72 (3H, m); 7,81 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz); 8,04 (1H, d); 10,65 (1H, s); 12,99 (1H, s).

25 Ejemplo 34

Producción de N-(5-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-2-fluorofenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida



(i) Producción de N-(5-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

30 A una disolución de N-{5-[[2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,5 g, 3,78 mmol) producida en el Ejemplo 30 (iv) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió piridina (20 mL) y cloruro de acetilo (403 μL , 5,67 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (150 mL) y salmuera saturada (150 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por
 35 filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (740 mg, 45%) en forma de polvo blanco.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,19 – 7,27 (1H, m); 7,33 – 7,39 (1H, m); 7,41 – 7,51 (1H, m); 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz); 11,38 (1H, s); 12,71 (1H, s).

(ii) Producción de N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-acetamida

A una disolución de borohidruro sódico (3,0 g, 79,4 mmol) en etanol (30 mL) se añadió gota a gota metanol (6 mL). A dicha suspensión se añadió N-(5-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (700 mg, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 50/50 a 100/0). La disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (260 mg, 48%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,24 (3H, s); 5,40 (2H, s); 6,27 (1H, dt, J = 8,7, 3,3 Hz); 6,49 (1H, dd, J = 7,6, 3,0 Hz); 6,98 – 7,16 (2H, m); 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz); 12,67 (1H, s).

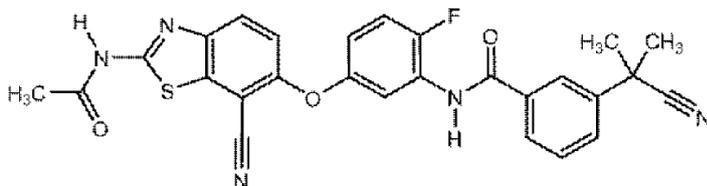
(iii) Producción de N-(5-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-2-fluorofenil)-2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)-benzamida

A una disolución de ácido 2-cloro-3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (156 mg, 0,697 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (75 μL , 0,875 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 mL). Se añadió N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-acetamida (200 mg, 0,584 mmol) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 40/60 a 100/0) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 70/30 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (164 mg, 51%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s); 2,24 (3H, s); 7,07 (1H, dt, J = 8,8, 3,4 Hz); 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,35 – 7,46 (1H, m); 7,47 – 7,61 (2H, m); 7,66 (1H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz); 7,81 (1H, dd, J = 6,3, 3,1 Hz); 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,65 (1H, s); 12,69 (1H, s).

30 Ejemplo 35

Producción de N-(5-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-2-fluorofenil)-3-(1-ciano-1-metiletil)benzamida

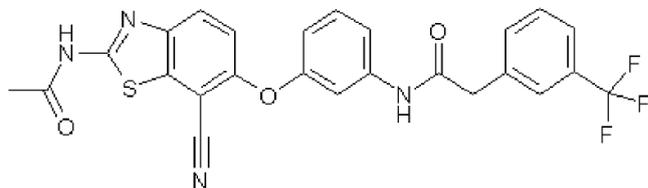


A una disolución de ácido 3-(1-ciano-1-metiletil)benzoico (66 mg, 0,350 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) en cloruro de oxalilo (37 μL , 0,438 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 mL). La N-[6-(3-amino-4-fluorofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0,292 mmol) producida en el Ejemplo 34 (ii) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato sódico (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 60/40 a 100/0) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 60/40 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para producir el compuesto del título (43 mg, 28%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s); 2,25 (3H, s); 7,05 – 7,21 (2H, m); 7,42 (1H, dd, J = 10,0, 9,1 Hz); 7,50 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz); 7,59 (1H, t, J = 7,7 Hz); 7,71 – 7,81 (1H, m); 7,88 – 7,96 (1H, m); 8,00 – 8,09 (2H, m); 10,31 (1H, s); 12,69 (1H, s).

Ejemplo 49

Producción de N-(3-[[2-(acetilamino)-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]fenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

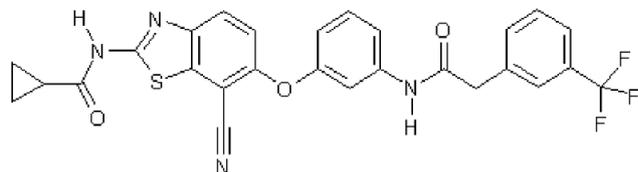


5 Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]-acetamida (141 mg, 0,436 mmol) producida en el Ejemplo 12 (ii), ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético (176 mg, 0,872 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (331 mg, 0,872 mmol) y piridina (3 mL) se agitó a 85°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL), una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 40/60 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/n-heptano (1/1) para producir el compuesto del título (154 mg, 69%) en forma de polvo blanco.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s); 3,77 (2H, s); 6,76 – 6,92 (1H, m); 7,15 (1H, d, J = 9,1 Hz); 7,31 – 7,42 (2H, m); 7,43 – 7,49 (1H, m); 7,50 – 7,65 (3H, m); 7,67 (1H, s); 8,03 (1H, d, J = 9,1 Hz); 10,38 (1H, s); 12,70 (1H, s).

Ejemplo 50

Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[3-(trifluorometil)fenil]acetil}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

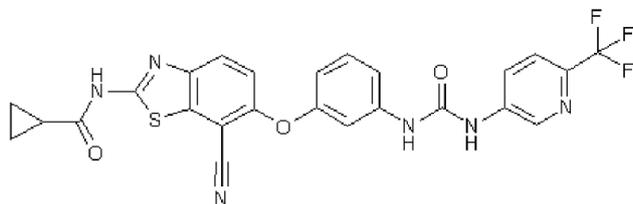


20 Una mezcla de N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,285 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi), ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético (138 mg, 0,684 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (260 mg, 0,684 mmol) y piridina (2 mL) se agitó a 85°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (5 mL), una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 100/0), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/n-heptano (1/2) para producir el compuesto del título (87 mg, 57%) en forma de polvo blanco.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 – 1,11 (4H, m); 1,93 – 2,11 (1H, m); 3,77 (2H, s); 6,79 – 6,91 (1H, m); 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,31 – 7,43 (2H, m); 7,43 – 7,48 (1H, m); 7,50 – 7,65 (3H, m); 7,67 (1H, s); 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,38 (1H, s); 12,99 (1H, s).

Ejemplo 51

Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoyl}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

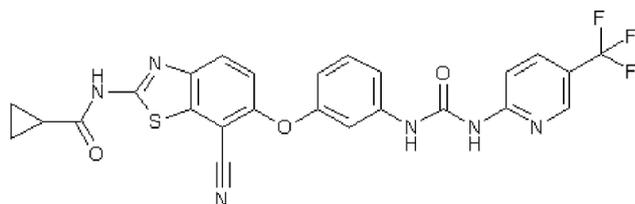


- 5 A una disolución de carbonato de bis(triclorometilo) (59,3 mg, 0,200 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,571 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi) y trietilamina (158 μ L, 1,14 mmol) a 4°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (185 mg, 1,14 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo: 0/100 a 10/90), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano (1/1) para producir el compuesto del título (79 mg, 26%) en forma de polvo blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 – 1,09 (4H, m); 1,95 – 2,10 (1H, m); 6,75 – 6,86 (1H, m); 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,22 – 7,29 (1H, m); 7,33 – 7,45 (2H, m); 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz); 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz); 8,18 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz); 8,71 (1H, d, J = 2,5 Hz); 9,17 (1H, s); 9,35 (1H, s); 13,00 (1H, br s).

Ejemplo 52

- 20 Producción de N-{7-ciano-6-[3-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamoyl}amino)fenoxi]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

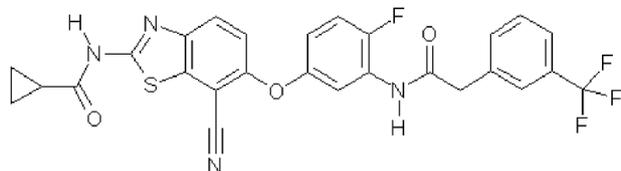


- 25 A una disolución de carbonato de bis(triclorometilo) (59,3 mg, 0,200 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió N-[6-(3-aminofenoxi)-7-ciano-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,571 mmol) producida en el Ejemplo 3 (vi) y trietilamina (158 μ L, 1,14 mmol) a 4°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (185 mg, 1,14 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (5 mL) y salmuera saturada (5 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo: 0/100 a 10/90), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/n-heptano (1/1) para producir el compuesto del título (113 mg, 37%) en forma de polvo blanco.

- 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 – 1,09 (4H, m); 1,98 – 2,14 (1H, m); 6,77 – 6,89 (1H, m); 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,26 – 7,33 (1H, m); 7,35 – 7,45 (1H, m); 7,49 (1H, t, J = 2,2 Hz); 7,80 (1H, d, J = 8,9 Hz); 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz); 8,11 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz); 8,54 – 8,71 (1H, m); 9,82 (1H, s); 10,16 (1H, s); 12,99 (1H, br s).

Ejemplo 53

Producción de N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-{{3-(trifluorometil)fenil}acetil}amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}-ciclopropano-carboxamida



5 (i) Producción de N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

Se disolvió ácido [3-(trifluorometil)fenil]-acético (4,1 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), y se añadió N,N-dimetilformamida (5 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir cloruro de [3-(trifluorometil)fenil]-acetilo. A una disolución de 3-amino-4-fluorofenol (2,43 g, 19,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una suspensión de hidrógeno carbonato sódico (2,41 g, 28,6 mmol) en agua (30 mL), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Una disolución del cloruro de [3-(trifluorometil)fenil]-acetilo producido anteriormente en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de reacción para separar la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, y la disolución obtenida se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato: acetato de etilo), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (5,84 g, 98%) en forma de sólido marrón claro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,85 (2H, s); 6,46 (1H, dt, J = 8,6, 3,6 Hz); 7,02 (1H, dd, J = 11,0, 8,9 Hz); 7,40 (1H, dd, J = 6,6, 3,0 Hz); 7,46 – 7,69 (3H, m); 7,71 (1H, s); 9,35 (1H, s); 9,89 (1H, s).

(ii) Producción de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

A una disolución de 3-ciano-4-fluoronitrobenzoceno (0,530 g, 3,19 mmol) y N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (1,00 g, 3,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió carbonato potásico (0,530 g, 3,83 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: 50% de acetato de etilo/n-hexano), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,38 g, 94%) en forma de aceite amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,91 (2H, s); 7,01 (1H, d, J = 9,3 Hz); 7,08 – 7,16 (1H, m); 7,48 (1H, dd, J = 10,7, 9,0 Hz); 7,52 – 7,66 (3H, m); 7,70 (1H, s); 7,98 (1H, dd, J = 6,6, 3,0 Hz); 8,39 – 8,44 (1H, m); 8,84 (1H, d, J = 2,7 Hz); 10,31 (1H, s).

(iii) Producción de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

A una disolución de N-[5-(2-ciano-4-nitrofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (1,36 g, 2,96 mmol) en etanol (25 mL)/tetrahidrofurano (10 mL) se añadió carbón-paladio al 10% (160 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/n-hexano: 30/70 a 100/0), y la fracción que contiene el producto objetivo se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,17 g, 92%) con forma amorfa y color beige.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (2H, s); 5,48 (2H, s); 6,72 (1H, dt, J = 8,8, 3,5 Hz); 6,80 – 7,01 (3H, m); 7,26 (1H, dd, J = 10,6, 9,1 Hz); 7,49 – 7,65 (4H, m); 7,68 (1H, s); 10,10 (1H, s).

40 (iv) Producción de N-{5-[(2-amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

A una disolución de N-[5-(4-amino-2-cianofenoxi)-2-fluorofenil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (1,15 g, 2,68 mmol) en ácido acético (40 mL) se añadió tiocianato potásico (1,22 g, 12,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota a la disolución obtenida una disolución de bromo (652 mg, 4,08 mmol) en ácido acético (6,5 mL) a lo largo de 10 minutos. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con ácido acético (50 mL), y el material insoluble se eliminó por filtración y se lavó con ácido acético, el filtrado y los lavados se combinaron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (120 mL)/tetrahidrofurano (12 mL), y la suspensión se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de

hidrógeno carbonato sódico (120 mL) y salmuera saturada (120 mL), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,13 g, 87%) en forma de polvo beige.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (2H, s); 6,76 – 7,01 (2H, m); 7,33 (1H, dd, J = 10,6, 9,1 Hz); 7,44 – 7,66 (4H, m); 7,68 (1H, s); 7,75 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz); 7,87 (2H, s); 10,17 (1H, s).

(v) Producción de N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({3-(trifluorometil)fenil}acetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}-ciclopropanocarboxamida

- 10 A una disolución de N-{5-[2-(amino-7-ciano-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-2-fluorofenil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]-acetamida (980 mg, 2,01 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 mL) se añadió piridina (242 μL , 3,02 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (255 μL , 2,81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió a la mezcla de reacción cloruro de ciclopropanocarbonilo (255 μL , 2,81 mmol), y la mezcla siguió agitándose a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (20 mL) y salmuera saturada (20 mL), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluato: acetato de etilo), y la disolución obtenida se concentró a presión reducida. Se cristalizó un residuo oleaginoso marrón claro en etanol/agua (1/1) para producir el compuesto del título (1,06 g, 95%) en forma de polvo blanco.

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,89 – 1,05 (4H, m); 1,97 – 2,13 (1H, m); 3,88 (2H, s); 6,97 (1H, dt, J = 8,7, 3,6 Hz); 7,08 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,37 (1H, dd, J = 10,6, 9,1 Hz); 7,49 – 7,64 (3H, m); 7,68 (1H, s); 7,83 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz); 7,99 (1H, d, J = 9,0 Hz); 10,21 (1H, s); 12,97 (1H, s).

Ejemplo de Formulación 1

- 25 Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención como ingrediente activo se puede producir, por ejemplo, según la siguiente formulación.

1. cápsula

30	(1) compuesto del Ejemplo 1	40 mg
	(2) lactosa	70 mg
	(3) celulosa cristalina	9 mg
	(4) estearato magnésico	1 mg
	1 cápsula	120 mg

(1), (2), (3) y $\frac{1}{2}$ de (4) se mezclan y se granulan. Se añade el resto de (4) y la cantidad total se sella en una cápsula de gelatina.

2. comprimido

35	(1) compuesto del Ejemplo 1	40 mg
	(2) lactosa	58 mg
	(3) almidón de maíz	18 mg
	(4) celulosa cristalina	3,5 mg
	(5) estearato magnésico	0,5 mg
40	1 comprimido	120 mg

(1), (2), (3) y $\frac{2}{3}$ de (4) y $\frac{1}{2}$ de (5) se mezclan y se granulan. Se añade el resto de (4) y (5) a los gránulos y la mezcla es conformada por compresión en un comprimido.

Ejemplo de Formulación 2

- 45 El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo 1 se disuelve en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL), y se añade agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa para alcanzar una cantidad total de 100 mL. Esta disolución se filtra asépticamente. La disolución (1 mL) se rellena asépticamente en un vial para inyección, se sella y se seca por congelación.

Ejemplo Experimental 1

Clonación de gen BRAF humano y preparación de baculovirus recombinante

- 50 Se clonó el gen BRAF humano mediante PCR usando una biblioteca de ADNc de testículos humanos (Clontech) como plantilla. El cebador usado para la PCR se preparó a partir de la información de secuencia base (n° de acceso Genbank: NM_004333) del gen BRAF añadiendo una secuencia base que codifica péptido Flag y una secuencia de

reconocimiento de la enzima de restricción para el área que codifica la región de dominio de quinasa de BRAF, de tal modo que la proteína contenga un Flag N-terminal. Las secuencias base de cebador se muestran a continuación.

BRAF-U:

5 5'-AAAGAATTCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGACCCCCCTGCCTCATTACCTGGCT-3' (SEQ ID NO: 1)

y

BRAF-L:

5'-AAAAGTCGACTCAGTGGACAGGAAACGCACCATAT-3' (SEQ ID NO: 2)

10 La reacción PCR se llevó a cabo usando Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). El producto PCR obtenido se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), el fragmento de ADN amplificado mediante PCR se recuperó del gel, y a continuación se digirió con enzimas de restricción EcoRI y Sall. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), y se recuperó el fragmento de ADN obtenido. El fragmento de ADN recuperado se ligó al plásmido pFASTBAC1 (Invitrogen) digerido con enzimas de restricción EcoRI y Sall para producir el plásmido de expresión pFB-BRAF, y la secuencia base del fragmento de injerto fue confirmada.

15 Adicionalmente, se introdujo la mutación en eV600E usando un kit de mutagénesis sitodirigida Quick change (Stratagene). Las secuencias base de los cebadores usados se muestran a continuación.

V600E-U:

5'-GGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAG-3' (SEQ ID NO: 3)

y

20 V600E-L:

5'-CTCCATCGAGATTTCTCTGTAGCTAGACC-3' (SEQ ID NO: 4)

El plásmido obtenido se secuenció para confirmar la introducción de la mutación en V600E. El ADN fue digerido con enzimas de restricción EcoRI y Sall, el ADN tratado con las enzimas de restricción fue sometido a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), y el fragmento de ADN obtenido fue recuperado. El fragmento de ADN recuperado fue ligado al plásmido pFASTBAC1 (Invitrogen) digerido con enzimas de restricción EcoRI y Sall para producir el plásmido de expresión pFB-V600E.

25

Usando el sistema de expresión de baculovirus BAC-TO-BAC (Invitrogen), se preparó una reserva de virus BAC-V600E de baculovirus recombinante.

Ejemplo Experimental 2

30 Preparación de proteína BRAF (V600E)

Las células SF-21 (Invitrogen) fueron sembradas a una concentración de 1×10^6 células/mL en medio Sf-900II SFM (1L, Invitrogen) que contenía un 10% de suero fetal bovino (Trace), 50 mg/L de Gentamicina (Invitrogen) y un 0,1% de Pluronic F-68 (Invitrogen), y se agitó el cultivo usando un matraz Erlenmeyer de 2 L de volumen a 27°C, 100 rpm. Tras cultivar durante 24 h, se añadieron 13,4 mL de baculovirus recombinante BAC-V600E a la mezcla, y la mezcla se siguió cultivando otros 3 días. El medio de cultivo se centrifugó a 2.000 rpm durante 5 minutos para producir células infectadas con virus. Las células infectadas se lavaron con un salino tamponado con fosfato (Invitrogen), se centrifugaron en las mismas condiciones, y las células fueron preservadas a -80°C. Las células criopreservadas fueron congeladas en hielo, suspendidas en tampón A (tampón Tris 50 mM (30 mL, pH 7,4) que contenía un 20% de glicerol, NaCl 0,15 M) suplementado con Inhibidor de Proteasa Completo (Boehringer), y se disgregaron 3 veces con un homogeneizador Polytron (Kinematica) a 20.000 rpm durante 30 s. El medio disgregado se clarificó mediante centrifugación a 40.000 rpm durante 30 minutos y se filtró con un filtro de 0,45 µm. El filtrado se hizo pasar a través de una columna rellena con Gel de Afinidad Anti-FLAG M2 (4 mL, Sigma) con un caudal de aproximadamente 0,5 mL/min. La columna se lavó con tampón A, y se eluyó con tampón A que contenía 100 µg/mL de péptido FLAG (Sigma). El tampón de este concentrado se intercambió usando una columna NAP25 (Amersham Bioscience) equilibrada con tampón A, y las fracciones se criopreservaron a -80°C.

35

40

45

Ejemplo Experimental 3

Clonación de gen GSTP1 humano y preparación de plásmido de expresión pGP1p

Se clonó el gen GSTP1 humano mediante PCR usando una biblioteca universal humana de ADNc lista para PCR (Clontech) como plantilla. Los cebadores usados para la PCR fueron

GSTP1UNHE:

5'-ATATGCTAGCACCATGCCGCCCTACACCGTG-3' (SEQ ID NO: 5)

y

GSTP1LHIN:

5 5'-TATAAAGCTTCTGTTTCCCGTTGCCATTGATG-3' (SEQ ID NO: 6)

La reacción de PCR se llevó a cabo usando Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), el fragmento de ADN amplificado mediante PCR se recuperó del gel, y a continuación se digirió con enzimas de restricción NheI y HindIII. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), y el fragmento de ADN obtenido fue recuperado.

10 El fragmento de ADN que codifica el sitio de reconocimiento de la proteasa PreScission fue preparado madurando los fragmentos de ADN sintéticos,

PPINSU:

5'-AGCTTGAGGTGGACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCTGG-3' (SEQ ID NO: 7)

y

15 PPINSL:

5'-GATCCCAGGGGCCCTGGAACAGAACTTCCAGTCCACCTCCA-3' (SEQ ID NO: 8)

Los fragmentos de ADN, que codifican para hGSTP1 y el sitio de reconocimiento de proteasa PreScission, fueron ligados al plásmido pcDNA3.1 digerido con las enzimas de restricción NheI y BamHI para producir el vector de expresión pGP1p.

20 Ejemplo Experimental 4

Clonación de gen MEK1 humano (K96R) y preparación de plásmido de expresión GSTP1-MEK1 (K96R)

Se clonó el gen MEK1 humano mediante PCR usando una biblioteca de ADNc de pulmón humano (Clontech) como plantilla. El cebador usado para la PCR se preparó a partir de la información de secuencia base (nº de acceso Genbank: NM_002755) del gen MEK1. Las secuencias base de cebador se muestran a continuación.

25 MEK1-U:

5'-AAAAGTCGACATGCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCC-3' (SEQ ID NO: 9)

y

MEK1-L:

5'-TTTTGCGGCCGCAGGGGACTCGCTCTTTGTTGCTTCC-3' (SEQ ID NO: 10)

30 La reacción de PCR se llevó a cabo usando Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), el fragmento de ADN amplificado mediante PCR se recuperó del gel, y a continuación se digirió con enzimas de restricción Sall y NotI. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), y el fragmento de ADN obtenido fue recuperado. El fragmento de ADN recuperado se ligó a plásmido pGEX6P-3 (GE healthcare) digerido con enzimas de restricción Sall y NotI para producir el plásmido de expresión pGEX6p-MEK1, y se confirmó la secuencia base del fragmento de injerto. Adicionalmente, se introdujo la mutación en K96R usando un kit de mutagénesis sitodirigido Quick change (Stratagene) para producir el plásmido de expresión pGEX6P-MEK1 (K96R).

35 Se digirió pGEX6P-MEK1 (K96R) con las enzimas de restricción BamHI y NotI. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis sobre gel de agarosa (1%), y se recuperó el fragmento de ADN que codifica para MEK1 (K96R). El fragmento de ADN recuperado se ligó al plásmido pGP1p digerido con las enzimas de restricción BamHI y NotI para producir el plásmido de expresión pGP1p-MEK1 (K96R).

40 Ejemplo Experimental 5

Preparación de GSTP1-MEK1 (K96R)

45 La expresión de MEK1 (K96R) marcado con GSTP1 se llevó a cabo con el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen). Las células FreeStyle 293-F fueron sembradas en 1140 mL de medio de expresión FreeStyle 293 a una

concentración de $1,1 \times 10^6$ células/mL. Se diluyeron 1730 μ L de fectina 293 con 43 mL de medio Opti-MEM I, mezclado con 1300 μ g del plásmido de expresión pGP1p-MEK1 (K96R) diluido con 43 mL de medio Opti-MEM I, se dejó reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a las células FreeStyle 293-F. Tras agitar el cultivo a 37°C, en una atmósfera de un 8% de gas CO₂ a 125 rpm durante 3 días, las células fueron recuperadas, y dispersadas dos veces con un homogenizador Polytron (Kinematica) a 20.000 rpm durante 20 s tras la adición a las mismas de 80 mL de tampón de suspensión (HEPES 50 mmol/L (pH 8), 100 mmol/L de NaCl, 1 mmol/L de EDTA, 1 mmol/L de ortovanadato sódico, glicerol al 10% (v/v), Inhibidor de Proteasa Completo (Roche)). La disolución dispersada fue centrifugada a 500 g durante 10 minutos, el sobrenadante se centrifugó adicionalmente a 100.000 g durante 60 minutos, y el sobrenadante se cargó en una columna de glutationa Sepharose 4B (GE Healthcare, 2 cm x 5 cm, 15,7 mL). La columna se lavó con HEPES 50 mmol/L (pH 7,5), 0,1 mol/L de NaCl, 1 mmol/L de DTT, EDTA 1 mM, glicerol al 10% (v/v), y se eluyó con 0,1 mol/L de Tris-HCl, 1 mmol/L de DTT, glicerol al 10% (v/v), glutationa 10 mmol/L. El eluato se concentró a 5 mL con Vivaspin 20-10K (GE Healthcare) equilibrado con HEPES 50 mmol/L (pH 7,5), NaCl 0,1 mol/L, DTT 1 mmol/L, glicerol al 10% (v/v). Las fracciones que contenían GSTP1-MEK1 (K96R) se concentraron con Vivaspin 20-10K. La concentración de proteínas fue determinada mediante el kit de ensayo de proteína BCA (Pierce).

Ejemplo de Ensayo 1

Determinación de actividad inhibidora de quinasa BRAF (V600E)

Se añadió un compuesto de ensayo (2,5 μ L) disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) a 37,5 μ L de una disolución de reacción (HEPES 25 mM (pH 7,5), acetato magnésico 10 mM, ditiotreitil 1 mM) que contiene 30 ng de enzima BRAF (V600E) y 250 ng de proteína recombinante GSTP1-MEK1 (K96R) preparada usando el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen), y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 10 μ L de disolución de ATP (ATP 2,5 μ M, 0,1 μ Ci [γ -³²P]ATP) a la mezcla obtenida, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se detuvo añadiendo 50 μ L de ácido tricloroacético al 20% enfriado en hielo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción. La disolución de reacción se dejó reposar a 4°C durante 30 minutos, y la fracción precipitable con ácido se transfirió a una placa de filtro GF/C (Millipore Corporation) usando un recolector de células (PerkinElmer). La placa se secó a 45°C durante 60 minutos, y se añadieron a la misma 40 μ L de MicroScinti 0 (PerkinElmer). Se midió la radioactividad se midió usando TopCount (PerkinElmer). La tasa de inhibición de quinasa (%) del compuesto de ensayo se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (1 - (\text{recuento de compuesto de ensayo} - \text{blanco}) / (\text{control} - \text{blanco})) \times 100$$

El recuento de la disolución reaccionada sin adición del compuesto se usó como "control", y el recuento de la disolución sin el compuesto ni la enzima se usó como "blanco".

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Los resultados demuestran que el compuesto de la presente invención inhibe fuertemente la actividad de quinasa BRAF (V600E).

[Tabla 1]

Ejemplo nº	Tasa de inhibición (%) a 1,0 μ M
1	101
11	101
13	98
21	100
51	100
52	98

Ejemplo de Ensayo 2

Actividad inhibidora in vitro de fosforilación MEK intracelular de célula HT-29 de cáncer de colon

Se llevó a placa 500 μ L de una suspensión celular de células de cáncer de colon humano HT-29 (adquiridas en la "American Type Culture Collection" (ATCC)) en una placa de 48 pocillos (100.000 células/pocillo), y las células fueron cultivadas durante una noche a 37°C en presencia de un 5% de CO₂, tratadas con un compuesto de ensayo (250 μ L/pocillo) diluido en series de dilución 1 a 3 y cultivadas durante 2 horas. Tras 2 horas, el medio de cultivo que contenía el compuesto de ensayo fue retirado, y las células fueron lisadas con tampón de muestra SDS (100 μ L/pocillo) y se calentaron a 95°C durante 5 minutos. Después de eso, las células lisadas con tampón de muestra SDS fueron aplicadas a SDS-PAGE, y la proteína fue transferida a una membrana Sequi-Blot™ PDVF (Bio-Rad) mediante el método Western blot. La membrana PDVF fue bloqueada con una disolución Block-Ace (Snow Brand

Milk Products Co., Ltd) disuelta en salino tamponado con fosfato (MP Biochemicals) a 5% p/v, y se hizo reaccionar durante una noche con MEK1/2 anti-fosforilado (Ser217/221) (Señalización celular nº 9121) diluido mil veces con salino tamponado con fosfato que contiene un 0,4% de Block-Ace. La membrana se lavó con salino tamponado con fosfato que contiene Tween 20 al 0,1% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h con anticuerpo policlonal de IgG de conejo marcada con HRP (Señalización celular nº 7074) diluido mil veces con salino tamponado con fosfato que contiene un 0,4% de Block-Ace. La membrana se lavó de la misma manera que antes, se detectó la luminiscencia química de una proteína MEK1/2 fosforilada marcada con el anticuerpo, producida por el Reactivo de Detección ECL-plus (Amersham bioscience), mediante el Analizador de Imágenes Luminiscentes LAS-1000 (FUJIFILM Corporation). Tomando la luminiscencia del grupo de control libre del compuesto de ensayo como el 100%, se calculó la concentración (valor IC₅₀) del compuesto necesario para inhibir la luminiscencia residual al 50% del grupo de control. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Adicionalmente, se calculó la tasa de inhibición de fosforilación de proteína MEK1/2 (%) del compuesto de ensayo a una concentración de compuesto de 0,5 µM mediante la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 2 – B.

Tasa de inhibición (%) = $(1 - (\text{luminiscencia del compuesto de ensayo} - \text{blanco}) / (\text{luminiscencia del grupo de control} - \text{blanco})) \times 100$

A partir de estos resultados, se ha aclarado que el compuesto de la presente invención inhibe fuertemente la fosforilación de MEK.

[Tabla 2]

Ejemplo nº	IC ₅₀ (nM)
3	<300
22	<300
32	<300
49	<300
53	<300
54 (comparativo)	<300

[Tabla 2 – B]

Ejemplo nº	Tasa de inhibición (%) a 0,5 µM
3	86
22	83
32	83
49	63
53	79
54 (comparativo)	100

Ejemplo de Ensayo 3

Actividad in vitro de supresión de crecimiento de células de cáncer de colon HT-29

Se llevaron a placa 100 µL de una suspensión celular (3.000 células/pocillo) de células de cáncer de colon humano HT-29 (adquiridas en ATCC) en una placa de 96 pocillos, y las células fueron cultivadas a 37°C en presencia de un 5% de CO₂. Al siguiente día, se añadieron 100 µL de medio de cultivo que contenía cada compuesto de ensayo diluido en una dilución 2 a 1, y las células fueron cultivadas durante 3 días. El medio de cultivo que contiene el compuesto de ensayo se retiró, y las células se lavaron con salino tamponado con fosfato (MP Biochemicals). Se añadió una disolución de ácido tricloroacético al 50% a una concentración final de 10% (v/v), y la mezcla se dejó reposar durante una noche a 4°C, mediante lo cual las células se fijaron a la placa. A continuación, se añadió una disolución de colorante SRB al 0,4% (p/v) (disuelto en ácido acético al 1%) a una concentración de 50 µL/pocillo, mediante lo cual se fijó y tiñó la proteína celular (Skehan et al., Journal Of National Cancer Institute, vol. 82, pág. 1107-1112, 1990). Las células se lavaron 3 veces con una disolución de ácido acético al 1% (200 µL/pocillo), y se añadieron 100 µL de un extracto (tampón Tris 10 mM) para extraer el colorante. Se midió la absorbancia a una longitud de onda de absorción de 550 nm, y la cantidad de células se midió como una cantidad de proteínas. Tomando la cantidad de proteína del grupo de control libre de disolución de compuesto de ensayo como el 100%, la proporción de la cantidad de proteína residual de cada grupo de tratamiento se determinó y se calculó la concentración del compuesto necesaria para suprimir la cantidad celular residual al 50% del control (valor IC₅₀). Los

resultados se muestran en la Tabla 3. Adicionalmente, se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular (%) del compuesto de ensayo a la concentración de compuesto de 10 µM mediante la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 3 – B.

5
$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (1 - (\text{absorbancia de compuesto de ensayo} - \text{blanco}) / (\text{absorbancia de grupo de control} - \text{blanco})) \times 100$$

A partir de estos resultados, se ha demostrado que el compuesto de la presente invención suprime fuertemente la proliferación de células de cáncer de colon.

[Tabla 3]

Ejemplo nº	IC ₅₀ (nM)
37 (comparativo)	<500
43 (comparativo)	<500
44 (comparativo)	<500
50 (comparativo)	<500

10 [Tabla 3 – B]

Ejemplo nº	Tasa de inhibición (%) a 10 µM
37 (comparativo)	93
43 (comparativo)	100
44 (comparativo)	93
50	91

[Tabla 4]

Ejemplo nº	Tasa de inhibición (%)
3	71
50	76
53	88

[Aplicabilidad industrial]

15 El compuesto de la presente invención muestra una actividad inhibidora de Raf superior. Por lo tanto, se puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con Raf (p.ej., cáncer, etc.). Además, puesto que los compuestos de la presente invención también son superiores en eficacia de expresión, farmacocinética, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad y estabilidad, son útiles como medicamentos.

20

Lista de secuencias

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

5 <120> COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y USO DEL MISMO

<130> 091469

10 <150> JP 2008-307581
<151> 2008-12-02

<150> JP 2009-125256
<151> 2009-05-25

15 <160> 10

<170> Patent In versión 3.4

20 <210> 1
<211> 64
<212> DNA
<213> Artificial

25 <220>
<223> cebador para clonar el gen de BRAF humano

<400> 1

aaagaattca ccatggacta caaggacgac gatgacaaga cccccctgc ctcattacct 60

ggct 64

30 <210> 2
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial

35 <220>
<223> cebador para clonar el gen de BRAF humano

40 <400> 2

aaaagtcgac tcagtgga gaaacgcac catat 35

45 <210> 3
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial

50 <220>
<223> cebador para clonar el gen de BRAF humano

<400> 3

ggtctagcta cagagaaatc tcgatggag 29

55 <210> 4
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial

60 <220>
<223> cebador para clonar el gen de BRAF humano

<400> 4

ctccatcgag atttctctgt agctagacc 29

5 <210> 5
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> cebador para clonar el gen de GSTP1 humano

<400> 5

15 atatgctagc accatgccgc cctacaccgt g 31

20 <210> 6
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> cebador para clonar el gen de GSTP1 humano

<400> 6

30 tataaagctt ctgttcccg ttgccattga tg 32

35 <210> 7
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> DNA sintético para el sitio de reconocimiento por la proteasa PreScission

<400> 7

40 agcttggagg tggactggaa gttctgtcc aggggccct gg 42

45 <210> 8
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> DNA sintético para el sitio de reconocimiento por la proteasa PreScission

<400> 8

50 gatcccagg gcccctggaa cagaactcc agtccacctc ca 42

55 <210> 9
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> cebador para clonar el gen de MEK1 humano (K96R)

60 <400> 9

65 aaaagtgcgac atgcccaaga agaagccgac gcccatcc 38

<210> 10
 <211> 37

ES 2 557 304 T3

<212> DNA
<213> Artificial

<220>

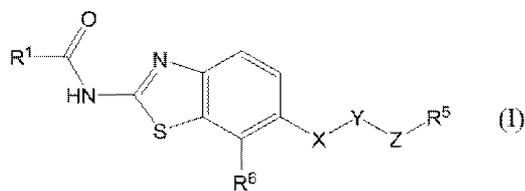
5 <223> cebador para clonar el gen de MEK1 humano (K96R)

<400> 10

10 ttttggggcc gcaggggact cgctcttgt tgcttc 37

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula

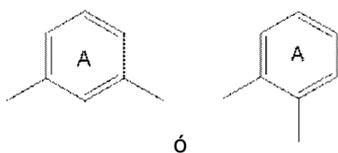


donde

5 R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s);

X es -O- ó -NR²- donde R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

Y es



10 donde el anillo A es un anillo bencénico que opcionalmente está sustituido adicionalmente;

Z es un grupo representado por

- (1) -NR³CO-,
- (2) -NR³CO-W¹-,
- (3) -NR³CO-W¹-O-,
- 15 (4) -NR³CO-W¹-O-W²-,
- (5) -NR³CO-W¹-S-,
- (6) -NR³CO-W¹-O-NR⁴-,
- (7) -NR³COO-,
- (8) -NR³CO-CO-,
- 20 (9) -NR³CONR⁴-,
- (10) -NR³CONR⁴-W¹-,
- (11) -NR³CONR⁴-W¹-O-, ó
- (12) -CONR³-

donde R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

25 W¹ y W² son cada uno de forma independiente un grupo alquileo C_{1-6} que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alqueniilo C_{2-6} que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquinileno C_{2-6} que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo cicloalquileo C_{3-6} que tiene opcionalmente sustituyente(s);

R⁵ es un grupo de anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s); y

R⁶ es un grupo ciano, o una sal de los mismos.

30 2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es

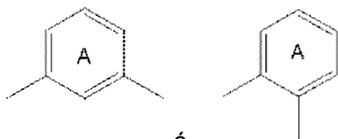
- (1) un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente sustituyente(s),

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que tiene opcionalmente sustituyente(s), o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s),

X es -O-, -NH- ó -N(CH₃)-,

Y es



donde el anillo A es un anillo bencénico que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C₁₋₆, y

(2) un átomo de halógeno,

Z es

10 (1) -NR³CO-,

(2) -NR³CO-W¹-,

(3) -NR³CONR⁴-, ó

(4) -CONR³-

donde cada símbolo es tal como se define en la reivindicación 1, y

15 R⁵ es

(1) un fenilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes(s).

3. El compuesto según la reivindicación 2 donde R¹ es

20 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆, o

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

4. El compuesto según la reivindicación 2 donde X es -O-.

5. El compuesto según la reivindicación 2 donde Y es



25 donde el anillo A es un anillo bencénico que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(1) alquilo C₁₋₆, y

(2) un átomo de halógeno.

6. El compuesto según la reivindicación 2 donde Z es

(1) -NHCO-,

30 (2) -NHCO-W^{1b}-

donde W^{1b} es un grupo alquileo C₁₋₆,

(3) -NHCONH-, ó

(4) -CONH-.

7. El compuesto según la reivindicación 2 donde R⁵ es

(1) fenilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- 5 (a) un átomo halógeno,
 (b) un alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 (i) un átomo de halógeno, y
 (ii) ciano,
 (c) un alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 10 (i) un átomo de halógeno, y
 (ii) ciano,
 (d) un cicloalquilo C₃₋₈ que tiene opcionalmente de 1 a 3 ciano, y
 (e) alquinilo C₂₋₆, ó

15 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno,
 (b) un alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,
 (c) cicloalquilo C₃₋₈, y
 (d) fenilo.

20 8. El compuesto según la reivindicación 1 que es 2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metietil)benzamida, o una sal de la misma.

9. El compuesto según la reivindicación 1 que es 2-cloro-N-[3-({7-ciano-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}oxi)fenil]-3-(1-ciano-1-metietil)benzamida.

25 10. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({4-(trifluorometil)-fenil}-carbamoil)-amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

11. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({4-(trifluorometil)fenil}carbamoil)-amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

12. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[3-({3-(trifluorometil)fenil}acetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

30 13. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[3-({3-(trifluorometil)fenil}acetil)amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

14. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[3-({6-(trifluorometil)piridin-3-il}carbamoil)-amino]-fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

35 15. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[3-({6-(trifluorometil)piridin-3-il}carbamoil)amino]-fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

16. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({3-(trifluorometil)fenil}acetil)-amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, o una sal de la misma.

17. El compuesto según la reivindicación 1 que es N-{7-ciano-6-[4-fluoro-3-({3-(trifluorometil)fenil}acetil)-amino]fenoxi}-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida.

40 18. Un medicamento que comprende el compuesto de la reivindicación 1.

19. El compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento o la profilaxis de cáncer.