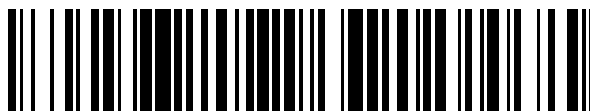


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 652**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 295/13** (2006.01)

**C07D 275/03** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2012 PCT/US2012/071855**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13101954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2012 E 12810524 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2797916**

54 Título: **Derivados de 3-fenil-5-ureidoisotiazol-4-carboximida y 3-amino-5-fenilisotiazol como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

**28.12.2011 US 201161581031 P**

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

**11.07.2017**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**MALONE, THOMAS C.;  
HULL, CLARENCE, E., III;  
BORAL, SOUGATO;  
WURSTER, JULIE A.;  
EDELMAN, JEFFREY L. y  
ROBINSON, MICHAEL R.**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 623 652 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 3-fenil-5-ureid isotiazol-4-carboximida y 3-amino-5-fenilisotiazol como inhibidores de cinasa.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señales de tirosina cinasa. La presente descripción también abarca el uso de estos compuestos en métodos para regular, modular o inhibir las tirosina cinasas, o bien del tipo receptor o no receptor, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la transducción de señales de tirosina cinasa no reguladas, incluido el crecimiento celular, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos y metabólicos.

**Descripción de la técnica relacionada**

10 Las proteína tirosina cinasas (PTK) comprenden una clase grande y diversa de proteínas que tienen actividad enzimática. Las PTK cumplen una función en el control del crecimiento y la diferenciación celular.

15 Por ejemplo, la transducción de señales mediadas por tirosina cinasas es iniciada por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguida de dimerización de los receptores, estimulación transitoria de la actividad de la proteína tirosina cinasa intrínseca y fosforilación. Los sitios de unión se crean así para moléculas de transducción de señales intracelulares y llevan a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmicas que facilitan la respuesta celular apropiada (p. ej., división celular, homeostasis metabólica y respuestas al microentorno extracelular).

20 Con respecto a las tirosina cinasas de tipo receptor, se ha demostrado que los sitios de fosforilación de tirosinas funcionan como sitios de unión de gran afinidad hacia dominios SH2 (homología src) de moléculas de señalización. Se han identificado varias proteínas de sustrato intracelulares que se asocian con las tirosina cinasas de tipo receptor (RTK). Se pueden dividir en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de dicho dominio pero que sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores o proteínas y los dominios SH2 de sus sustratos es determinada por los residuos de aminoácidos que rodean inmediatamente al residuo tirosina fosforilado.

25 Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean a los residuos de fosfatirostina en receptores particulares concuerdan con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustratos. Estas observaciones sugieren que la función de cada tirosina cinasa de tipo receptor es determinada no solamente por su patrón de expresión y disponibilidad de ligandos, sino también por la gama de vías de transducción de señales en dirección 3' que son activadas por un receptor particular. Por lo tanto, la fosforilación proporciona un importante paso que determina la selectividad de las vías de señalización obtenidas por receptores de los factores de crecimiento específicos, además de los receptores de los factores de diferenciación.

30

35 Se ha demostrado que la expresión aberrante o las mutaciones en las PTK conducen a la proliferación celular descontrolada (p. ej., crecimiento de tumores malignos) o a defectos en proceso del desarrollo clave. En consecuencia, la comunidad biomédica ha expandido recursos importantes para descubrir la función biológica específica de los miembros de la familia de PTK, su función en los procesos de diferenciación, su implicancia en la tumorigénesis y otras enfermedades, los mecanismos bioquímicos que subyacen a sus vías de transducción de señales activadas tras la estimulación de los ligandos y el desarrollo de nuevos fármacos.

Las tirosina cinasas pueden ser del tipo receptor (que tiene dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares) o del tipo no receptor (en donde son totalmente intracelulares).

40 Las tirosina cinasas de tipo receptor (RTK) comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversas actividades biológicas. La función intrínseca de las RTK se activa tras la unión al ligando, que resulta en la fosforilación del receptor y múltiples sustratos celulares, y posteriormente en una diversidad de respuestas celulares. Las tirosina cinasas de tipo no receptor representan un grupo de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y transmembrana. Se expone un análisis más detallado de tirosina cinasas de tipo receptor y no receptor en Cowan-Jacob Cell Mol. Life Sci., 2996, 63, 2608-2625 que se incorpora a la presente memoria por referencia.

45

50 Hay una serie de ejemplos en los que se ha hallado que las cinasas RTK están implicadas en vías de señalización celular que conducen a patologías, incluidas degeneración macular relacionada con la edad (Ni et al. Ophthalmologica 2009 223 401-410; Chappelow et al. Drugs 2008 68 1029-1036), retinopatía diabética (Zhang et al Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009 41 2368-2371), cáncer (Aora et al. J. Path. Exp. Ther. 2006, 315, 971), psoriasis (Heidenreich et al Drug News Perspective 2008 21 97-105) y respuesta hiperinmunitaria. En enfermedades oftálmicas tales como la degeneración macular neovascular relacionada con la edad y retinopatía diabética, la activación aberrante de receptores VEGF puede provocar el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos. La importancia de la señalización de VEGFR en el proceso de la enfermedad de degeneración macular neovascular relacionada con la edad es evidente por el éxito clínico de múltiples agentes de direccionamiento anti-VEGF incluidos Lucentis<sup>®</sup>, Avastin<sup>®</sup> y EYLEA<sup>™</sup> (Barakat et al. Expert Opin. Investig. Drugs 2009, 18, 637). Recientemente se ha sugerido que la inhibición de múltiples vías de señalización de RTK puede proporcionar un mayor efecto

55

terapéutico que dirige una sola vía de señalización de RTK. Por ejemplo, en trastornos oculares neovasculares tales como la degeneración macular neovascular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, la inhibición de VEGFR y PDGFR $\beta$  puede proporcionar un mayor efecto terapéutico causando la regresión de los vasos sanguíneos neovasculares existentes presentes en la enfermedad (Adamis et al. Am. J. Pathol. 2006 168 2036-2053). En cáncer, se ha sugerido que la inhibición de múltiples vías de señalización de RTK tiene un mayor efecto que la inhibición de una sola vía de RTK (DePinho et al. Science 2007 318 287-290; Bergers et al. J. Clin Invest. 2003 111 1287-1295).

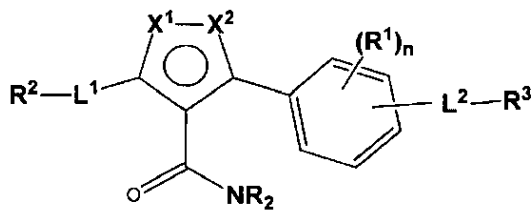
Se desea entonces la identificación de pequeños compuestos eficaces que inhiben específicamente la transducción de señales modulando la actividad de tirosina cinasas de tipo receptor y no receptor para regular y modular la proliferación celular anormal o inapropiada y es un objeto de la presente invención.

Se describen determinados compuestos pequeños en la publicación PCT núm. WO/1999/062890, publicación PCT Núm. WO/2005/082001 y publicación PCT núm. WO/2006/026034 como útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción no regulada de TKS. Estas patentes se incorporan por referencia en su totalidad para fines de describir los materiales y métodos de partida para su preparación, estudios y ensayos para determinar la capacidad de los compuestos reivindicados de modular, regular y/o inhibir la proliferación celular, indicaciones que son tratables con dichos compuestos, formulaciones y rutas de administración, dosis eficaces, etc.

### Resumen breve de la invención

La presente invención se refiere a moléculas orgánicas capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señales de tirosina cinasa. Dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción desregulada de TKS, incluidas enfermedades proliferativas de las células tales como cáncer; trastornos proliferativos vasculares (vasos sanguíneos) tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de prematuridad, terigión, artritis y restenosis; trastornos fibróticos tales como cirrosis hepática y aterosclerosis; trastornos proliferativos de las células mesangiales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías; trastornos metabólicos tales como psoriasis, diabetes mellitus, curación de heridas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

Los compuestos de la presente invención son de Fórmula I:



Fórmula I

o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

30  $X^1$  es N y  $X^2$  es S;

$L^1$  se selecciona del grupo que consiste en -N(R)-, -N(R)-C(=O)-N(R)-, -O-C(=O)-N(R)-, -N(R)-C(=O)- y -C(=O)-N(R)-

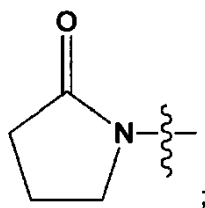
$L^2$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, -N(R)-, -N(R)-C(=O)-, -C(=O)-N(R)- y -N(R)-C(=O)-N(R)-;

cada R es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

35 cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno y OR; o en donde dos grupos  $R^1$  adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de seis miembros o un heteroanillo de cinco o seis miembros;

n es 0, 1 o 2;

40  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en: a) H; b) alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en heterociclo, -C(=O)OR, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$  y anillo; y c)



y

5  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo,  $-NO_2$ , arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$ .

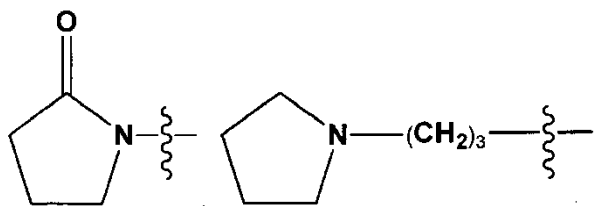
En otra realización, en la Fórmula I,  $L^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-N(H)-$ ,  $-N(H)-C(=O)-$ ,  $-N(H)-C(=O)-N(H)-$ ,  $-O-C(=O)-N(H)-$ ,  $-N(R)-C(=O)-$  y  $-C(=O)-N(R)-$ .

En otra realización, en la Fórmula I,  $L^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-N(H)-C(=O)-N(H)-$ ,  $-O-C(=O)-N(H)-$ ,  $-N(R)-C(=O)-$  y  $-C(=O)-N(R)-$ .

10 En otra realización, en la Fórmula I,  $L^2$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente,  $-N(H)-$ ,  $-N(H)-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N(R)-$  y  $-N(H)-C(=O)-N(H)-$ .

En otra realización, en la Fórmula I, n es 0 o 1.

En otra realización, en la Fórmula I,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en H,



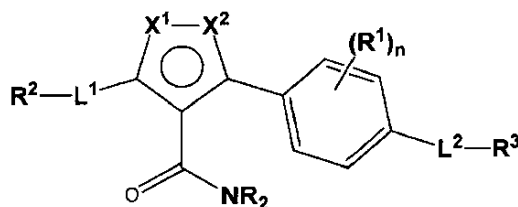
15 2,4-dimetoxibencilo, morfolinil- $(CH_2)_3-$ ,  $HO-C(=O)-(CH_2)_2-$ ,  $HO-C(=O)-(CH_2)_3-$ ,  $CH_3O-C(=O)-(CH_2)_2-$ ,  $CH_3O-C(=O)-(CH_2)_3-$ ,  $HO-(CH_2)_3-$ ,  $CH_3O-(CH_2)_3-$  y etilo.

En otra realización, en la Fórmula I,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en morfolinil- $(CH_2)_3-$ ,  $HO-C(=O)-(CH_2)_2-$ ,  $CH_3O-(CH_2)_3-$  y etilo.

20 En otra realización, en la Fórmula I,  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $-NO_2$ , hidroxilo y arilo no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro y trifluorometilo.

En otra realización, en la Fórmula I,  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $-NO_2$  y arilo no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro y trifluorometilo.

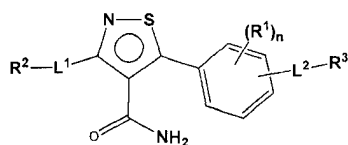
En otra realización, el compuesto de Fórmula I se representa con la Fórmula IA:



Fórmula IA

25 en donde n,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L^1$  y  $L^2$  son como se expone en la Fórmula I.

En otra realización, el compuesto de Fórmula I se representa con la Fórmula IB:



Fórmula IB

en donde n es 0 o 1; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son como se expone para la Fórmula I.

En otra realización, en la Fórmula IB:

L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -N(H)-, -N(H)-C(=O)-N(H)- y -O-C(=O)-N(H)-;

5 L<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, -N(H)-, -N(H)-C(=O)- y -N(H)-C(=O)-N(H)-;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, morfolinil-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, HO-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- y etilo; y

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -NO<sub>2</sub> y arilo no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro y trifluorometilo.

10 En otra realización, en la Fórmula IB:

L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -N(H)-C(=O)-N(H)- y -O-C(=O)-N(H)-;

L<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, -N(H)-, -N(H)-C(=O)- y -N(H)-C(=O)-N(H)-;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, morfolinil-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, HO-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- y etilo; y

15 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -NO<sub>2</sub> y arilo no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro y trifluorometilo.

En otra realización, el compuesto de Fórmula IB se selecciona del grupo que consiste en:

amida del ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

20 amida de ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;

ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;

amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico;

amida de ácido 5-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

25 ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;

ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;

amida de ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

30 amida de ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;

ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;

amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico;

ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;

35 ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[2-metil-4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;

amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico;  
 amida de ácido 5-[2-metil-4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 amida de ácido 3-(3-{4-Carbamoil-5-[2-metil-4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;  
 ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;

5 3-amino-5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida;  
 5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]isotiazol-4-carboxamida; y  
 3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Las estructuras de los compuestos anteriores se exponen en las Tablas 2 y 3 a continuación.

10 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos anteriormente descritos y a un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Se cree que dicha composición modula la transducción de señales por una tirosina cinasa, o bien por la inhibición de

actividad catalítica, afinidad hacia ATP o capacidad de interactuar con un sustrato.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para inhibir una tirosina cinasa de tipo receptor en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la cinasa de tipo receptor es una VEGFR cinasa.

En otra realización, la VEGFR cinasa es VEGFR1 o VEGFR2 cinasa.

20 En otra realización, la tirosina cinasa de tipo receptor es una PDGFR cinasa.

En otra realización, la PDGFR cinasa es una PDGFR cinasa de tipo beta (PDGFRb).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de las células mesangiales y enfermedades metabólicas.

25 En otra realización, el trastorno proliferativo de los vasos sanguíneos se selecciona del grupo que consiste en retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de prematuridad, terigión, artritis y restenosis.

En otra realización, el trastorno fibrótico se selecciona del grupo que consiste en cirrosis hepática y aterosclerosis.

30 En otra realización, el trastorno proliferativo de las células mesangiales se selecciona del grupo que consiste en glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías.

En otra realización, las enfermedades metabólicas se seleccionan del grupo que consiste en psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización de heridas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

### Descripción detallada de la invención

35 Tal como se emplearon anteriormente y se emplearán en toda la presente descripción, los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique otra cosa, se entenderán con los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

40 "Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. "Alquilo" puede no estar sustituido o estar sustituido con  
 45 uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en donde cada sustituyente se selecciona

independientemente del grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, oxima (p. ej., =N-OH), -NH(alquilo),

-NH(cicloalquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -SF<sub>5</sub>, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

5 "Alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una  
10 cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. "Alquenilo" puede estar sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en donde cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo). Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una  
20 cadena de alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupos alquinilo adecuados incluyen etenilo, propinilo, 2-butenilo y 3-metilbutinilo. "Alquinilo" puede estar sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, en donde cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistemas de anillos" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos del anillo, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en donde uno o más átomos del anillo consisten en un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o combinados. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a  
35 aproximadamente 6 átomos del anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en este documento. El prefijo aza, oxa o tia antes de la raíz de heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como el átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se puede oxidar opcionalmente al correspondiente N-óxido. "Heteroarilo" puede además incluir un heteroarilo como se definió anteriormente condensado a un arilo como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridiona (incluidas piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo en el que el arilo y el alquilo son como se describió previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto madre es a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo en el que el alquilo y el arilo son como se describió previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitativo de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace al resto madre es a través del arilo.

55 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y que son como se definieron anteriormente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

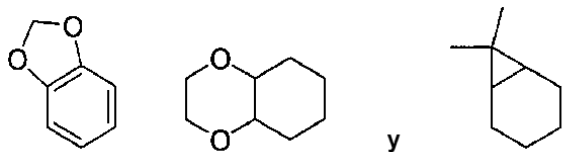
5 "Cicloalquilo" significa un resto cicloalquilo como se definió anteriormente unido mediante un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos adecuados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

10 "Cicloalquenilo" significa un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y que son como se definieron anteriormente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo y similares. Un ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

15 "Cicloalquenilalquilo" significa un resto cicloalquenilo como se definió anteriormente unido mediante un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilalquilos adecuados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

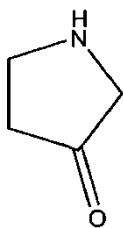
"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

20 "Sustituyente de sistema de anillos" significa un sustituyente acoplado a un sistema de anillos aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes de sistemas de anillos pueden ser iguales o diferentes, en donde cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, acilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, -SF<sub>5</sub>, -OSF<sub>5</sub> (para arilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(=N-CN)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH(alquilo), oxima (p. ej., =N-OH), -NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -alquil-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -C(O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, en donde Y<sub>1</sub> y Y<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. "Sustituyente de sistemas de anillos" puede también significar un solo resto que puede reemplazar simultáneamente a dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillos. Los ejemplos de dicho resto son metileno dioxi, etilendioxo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y similares, que forman restos tales como por ejemplo:

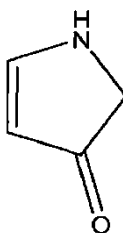


35 "Heterociclilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos del anillo, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o combinados. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos del anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. 40 Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similar; dichas protecciones también se consideran parte de la presente invención. El "heterociclilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en este documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede opcionalmente oxidarse al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitativos de 45 anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, lactama, lactona y similares. "Heterociclilo" también incluye los anillos heterociclilo descritos anteriormente en donde =O reemplaza a dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono del anillo. Un ejemplo de dicho resto es pirrolidona:

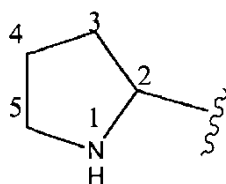




"Heterociclenilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos del anillo, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o combinado, y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes en el sistema de anillos. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclenilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes del sistema de anillos, en donde el "sustituyente del sistema de anillos" es como se definió anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede opcionalmente oxidarse al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitativos de grupos heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirranilo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopirranilo y similares. "Heterociclenilo" también incluye los anillos heterociclenilo descritos anteriormente en donde =O reemplaza a dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono del anillo. Un ejemplo de dicho resto es pirrolidinona:

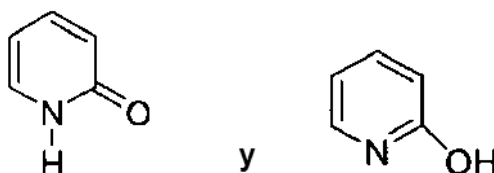


Se ha de entender que en los sistemas de anillos que contienen átomos de la presente invención, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como tampoco hay grupos N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



no hay -OH directamente unido a los carbonos marcados 2 y 5.

Se ha de destacar que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de la presente invención.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto madre es a través del oxígeno de éter.

- El término "sustituido" significa que uno o más de los hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo circunstancias existentes y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si dichas combinaciones resultan en compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de la mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.
- La expresión "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.
- El término "purificado", "en forma pura" o "en forma aislada y pura" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado a partir de un proceso sintético (p. ej., de una mezcla de reacción), o fuente natural o sus combinaciones. Por lo tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto hace referencia al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse por un proceso o procesos de purificación descritos en este documento o conocidos por el experto en la técnica (p. ej., cromatografía, recristalización y similares) en pureza suficiente para ser caracterizable mediante técnicas analíticas estándar descritas en este documento o conocidas por el experto en la materia.
- La presente invención incluye además el compuesto de fórmula I en todas sus formas aisladas. Por lo tanto, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I está destinado a abarcar todas las formas del compuesto tales como, por ejemplo, cualquier solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero, etc.
- La presente invención incluye además el compuesto de fórmula I en su forma purificada.
- Se ha de entender que se asume que cualquier carbono, así como también cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, ejemplos y Tablas de este documento tiene un número suficiente de átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias. Cualquiera de estos átomos de hidrógeno puede ser deuterio.
- Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo en forma modificada impide reacciones colaterales indeseables en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la técnica así como por referencia a libros de texto estándar tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York.
- Cuando ocurra cualquier variable (p. ej., arilo, heterociclo,  $R^2$ , etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada caso será independiente de su definición en cualquier otro caso.
- Tal como se emplea en la presente memoria, el término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también se contemplan en este documento. Se da a conocer un análisis de profármacos en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (p. ej., un precursor de fármacos) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (I) o su sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir mediante distintos mecanismos (p. ej., por procesos metabólicos o químicos), tal como por ejemplo, a través de la hidrólisis en la sangre. Se expone un análisis del uso de profármacos en T. Higuchi and W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.
- Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o su sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alcanoiloximetilo ( $C_2-C_{12}$ ), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene entre 4 y 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene entre 5 y 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene entre 3 y 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene entre 4 y 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_2-C_3$ ) (tal como  $\beta$ -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo ( $C_1-C_2$ ), N,N-di-alquilcarbamoil ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_2$  y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo ( $C_2-C_3$ ), y similares.
- De modo similar, si un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco se puede formar con el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo ( $C_1-C_6$ ), 1-(alcanoiloxi ( $C_1-C_6$ ))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi ( $C_1-C_6$ ))etilo, alcoxicarboniloximetilo ( $C_1-C_6$ ), N-alcoxicarbonilaminometilo ( $C_1-C_6$ ), succinoilo, alcanoil ( $C_1-C_6$ ),  $\alpha$ -amino-alcanilo ( $C_1-C_4$ ), arilacilo y  $\alpha$ -

aminoacilo, o un  $\alpha$ -aminoacil- $\alpha$ -aminoacilo, en donde cada grupo  $\alpha$ -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos naturales,  $P(O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(O\text{-alquilo } (C_1-C_6))_2$  o glucosilo (en donde el radical resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

5 Si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un grupo funcional amina, un profármaco se puede formar por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en donde R y R' son cada uno independientemente alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), bencilo, o R-carbonilo es un  $\alpha$ -aminoacilo o  $\alpha$ -aminoacilo natural,  $-C(OH)C(O)OY^1$  en donde  $Y^1$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o bencilo,  $-C(OY^2)Y^3$  en donde  $Y^2$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ) y  $Y^3$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ), amino-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o mono-N-o di-N,N-alquilaminoalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(Y^4)Y^5$  en donde  $Y^4$  es H o metilo y  $Y^5$  es mono-N- o diN,N-alquilamino ( $C_1-C_6$ ) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

10 Uno o más de los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas como también en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque ambas formas, solvatadas y no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente estén incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de disolución como aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es  $H_2O$ .

15 Uno o más de los compuestos de la invención puede convertirse opcionalmente a un solvato. La preparación de solvatos en general se conoce. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos de fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como también a partir de agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares en E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y en A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001). Un procedimiento habitual, no limitativo, implica disolver el compuesto inventivo en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o sus mezclas) a una temperatura mayor que ambiente, y enfriar la disolución a una velocidad suficiente como para formar cristales que luego se aíslan por métodos estándar. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopia de I. R., demuestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

20 "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" tiene como fin describir una cantidad del compuesto o composición de la presente invención eficaz para inhibir las enfermedades anteriormente mencionadas y producir entonces un efecto terapéutico, paliativo, inhibidor o preventivo deseado.

25 Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula I en este documento incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique algo distinto. El término "sal(es)", tal como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, aunque sin limitarse a ello, un resto piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, aunque sin limitarse a ello, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se emplea en este documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque son útiles otras sales. Las sales de dichos compuestos de la Fórmula I se pueden formar, por ejemplo, sometiendo a reacción un compuesto de Fórmula I con una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

35 Las sales de adición de ácido ilustrativas incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos,) y similares. Además, los ácidos que en general se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, en P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; y en el sitio web de The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C.). Estas descripciones se incorporan a la presente memoria por referencia.

45 Las sales básicas ilustrativas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como dicitclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), dialquilsulfatos (p. ej., dimetil, dietil y

dibutil sulfatos), haluros de cadena larga (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

5 Todas estas sales de ácido y sales de base están destinadas a ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido y base se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los propósitos de la invención.

10 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico se selecciona entre alquilo de cadena ramiificada o lineal (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquilo o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden además esterificarse, por ejemplo, mediante un alcohol C<sub>1-20</sub> o su derivado reactivo, o mediante un 2,3-di (C<sub>6-24</sub>)acil glicerol.

15 Los compuestos de Fórmula I, y sus sales y solvatos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en este documento como parte de la presente invención.

20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como también sus mezclas, incluidas mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como también sus mezclas, se abarcan dentro del alcance de la invención.

25 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar por uso de una columna HPLC quiral.

30 Es también posible que los compuestos de Fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

35 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluidos aquellos de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, además de las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluidas formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención, ya que son isómeros de posición (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como también sus mezclas, se abarcan dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o se pueden mezclar, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como lo definen las Recomendaciones IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, tiene como fin aplicarse de manera equivalente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, isómeros de posición, racematos o profármacos de los compuestos inventivos.

40 La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la presente memoria excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se da habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl y <sup>123</sup>I, respectivamente.

45 50 55 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I) (p. ej., aquellos marcados con <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C) son útiles en ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuestos. Los isótopos tritados (es decir, <sup>3</sup>H) y carbono-14 (es decir, <sup>14</sup>C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Ciertos compuestos

isotópicamente marcados de Fórmula (I) pueden ser útiles para propósitos de imágenes médicas. P. ej., aquellos marcados con isótopos de emisión de positrones como  $^{11}\text{C}$  o  $^{18}\text{F}$  pueden ser útiles para aplicación en tomografía por emisión de positrones (PET) y aquellos marcados con isótopos que emiten rayos gamma como  $^{123}\text{I}$  pueden ser útiles para aplicación en una tomografía computada por emisión monofotónica (SPECT). A su vez, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis) y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. A su vez, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis) y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Además, la sustitución isotópica en un sitio en el que ocurre la epimerización puede demorar o reducir el proceso de epimerización y retener de este modo la forma más activa o eficaz del compuesto por un periodo de tiempo mayor. Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I), en particular aquellos que contienen isótopos con mayores semividas ( $T_{1/2} > 1$  día), pueden en general prepararse siguiendo los procedimientos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se exponen a continuación, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado apropiado.

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula I, y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula I, están destinadas a incluirse en la presente invención.

La presente invención se refiere a compuestos capaces de regular y/o modular la transducción de señales de tirosina cinasa y más particularmente la transducción de señales de tirosina cinasa de tipo no receptor.

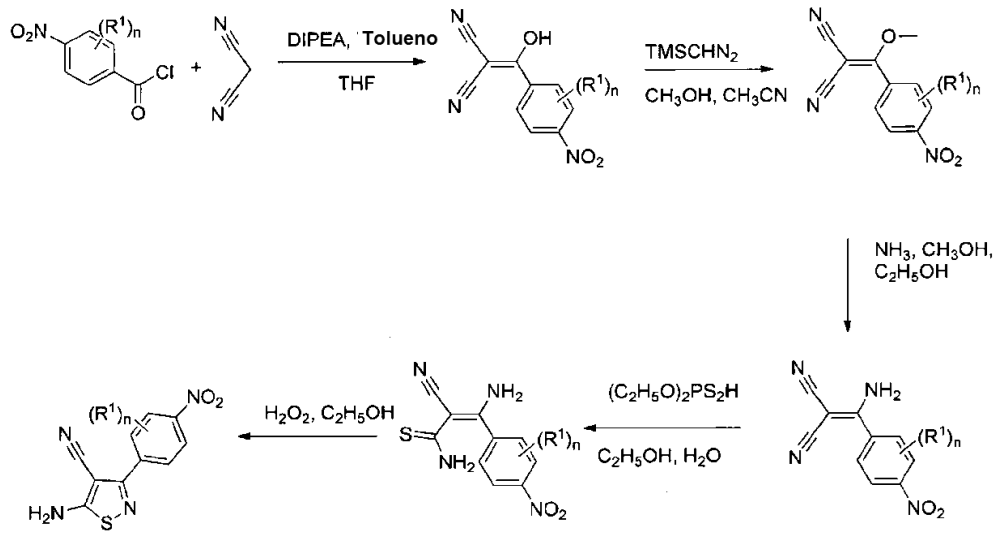
La transducción de señales mediadas por tirosina cinasas es iniciada por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguida de dimerización de los receptores, estimulación transitoria de la actividad de la proteína tirosina cinasa intrínseca y fosforilación. Los sitios de unión se crean así para moléculas de transducción de señales intracelulares y llevan a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmicas que facilitan la respuesta celular apropiada (p. ej., división celular, efectos metabólicos y respuestas al microentorno extracelular).

Se ha demostrado que los sitios de fosforilación de tirosinas en los receptores de los factores de crecimiento funcionan como sitios de unión de gran afinidad hacia dominios SH2 (homología src) de moléculas de señalización. Se han identificado varias proteínas de sustrato intracelulares que se asocian con las tirosina cinasas de tipo receptor. Se pueden dividir en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de dicho dominio pero que sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores y dominios SH2 de sus sustratos es determinada por los residuos de aminoácidos que rodean inmediatamente al residuo tirosina fosforilado. Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean a los residuos de fosfatirostina en receptores particulares concuerdan con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustratos. Estas observaciones sugieren que la función de cada tirosina cinasa de tipo receptor es determinada no solamente por su patrón de expresión y disponibilidad de ligandos, sino también por la gama de vías de transducción de señales en dirección 3' que son activadas por un receptor particular. Por lo tanto, la fosforilación proporciona un importante paso que determina la selectividad de las vías de señalización obtenidas por receptores de los factores de crecimiento específicos, además de los receptores de los factores de diferenciación.

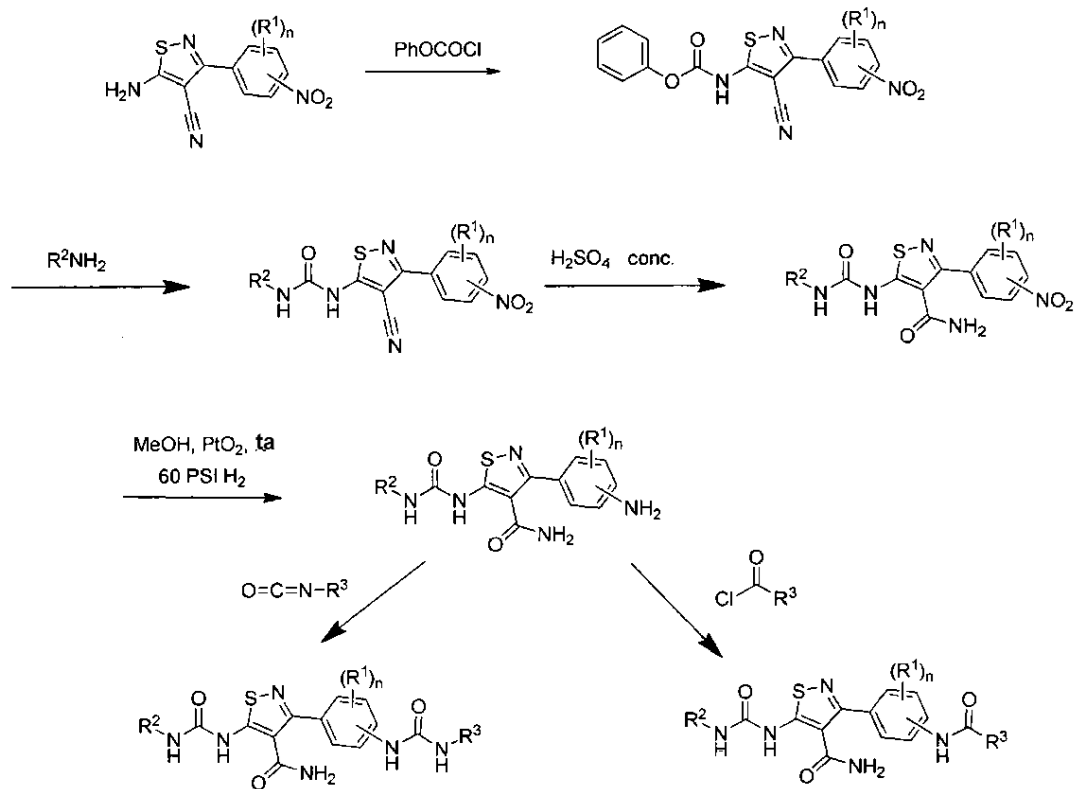
La transducción de señales de tirosina cinasa resulta en, entre otras respuestas, proliferación, diferenciación y metabolismo celular. La proliferación celular anormal puede resultar en una amplia gama de trastornos y enfermedades, incluidos el desarrollo de neoplasias tales como carcinoma, sarcoma, leucemia, glioblastoma, hemangioma, psoriasis, arteriosclerosis, artritis y retinopatía diabética (u otros trastornos relacionados con la angiogénesis y/o vasculogénesis descontrolada, p. ej., degeneración macular).

La presente invención se refiere por lo tanto a compuestos que regulan, modulan y/o inhiben la transducción de señales, afectando la actividad enzimática de las RTK y/o las tirosina cinasas de tipo no receptor e interfiriendo con la señal transducida por dichas proteínas. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que regulan, modulan y/o inhiben las vías de transducción de señales mediadas por RTK y/o tirosina cinasa de tipo no receptor como un planteamiento terapéutico para curar muchas clases de tumores sólidos, incluidos aunque sin limitarse a ellos, carcinoma, sarcoma, leucemia, eritroblastoma, glioblastoma, meningioma, astrocitoma, melanoma y mioblastoma. Las indicaciones pueden incluir, aunque sin limitarse a ello, tumores malignos de cerebro, vejiga, ovario, gástricos, de páncreas, de colon, de la sangre, de pulmón y de hueso.

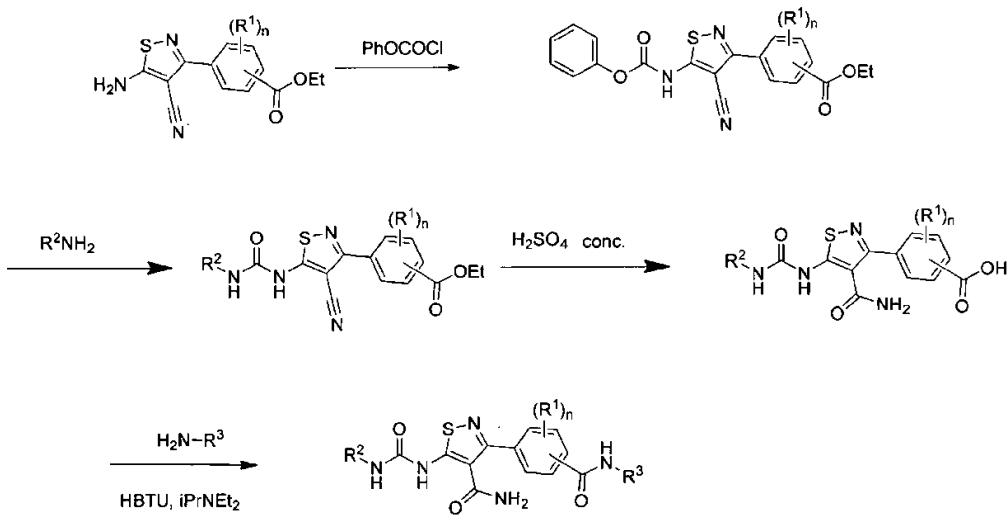
**Esquema 1 (Referencia)**



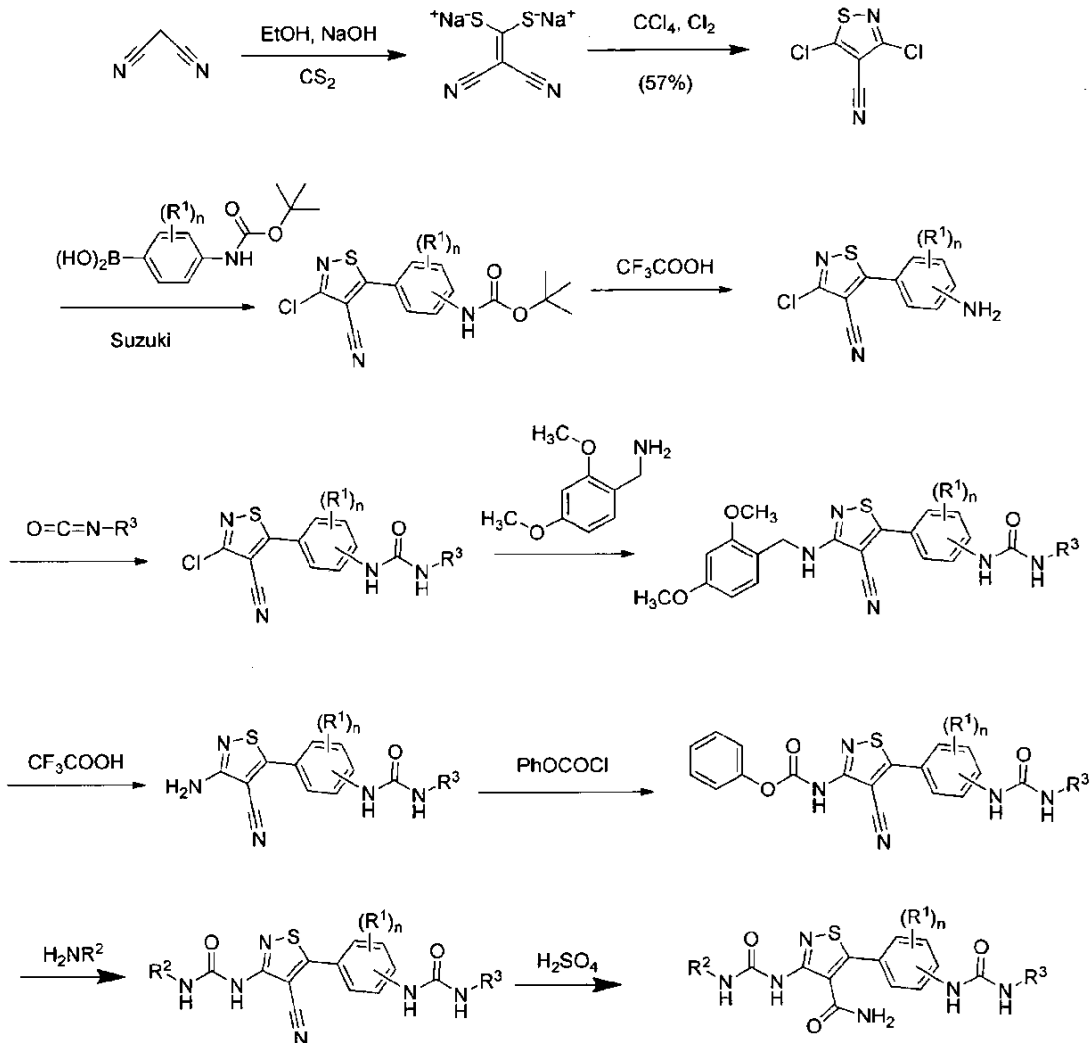
**Esquema 2 (Referencia)**

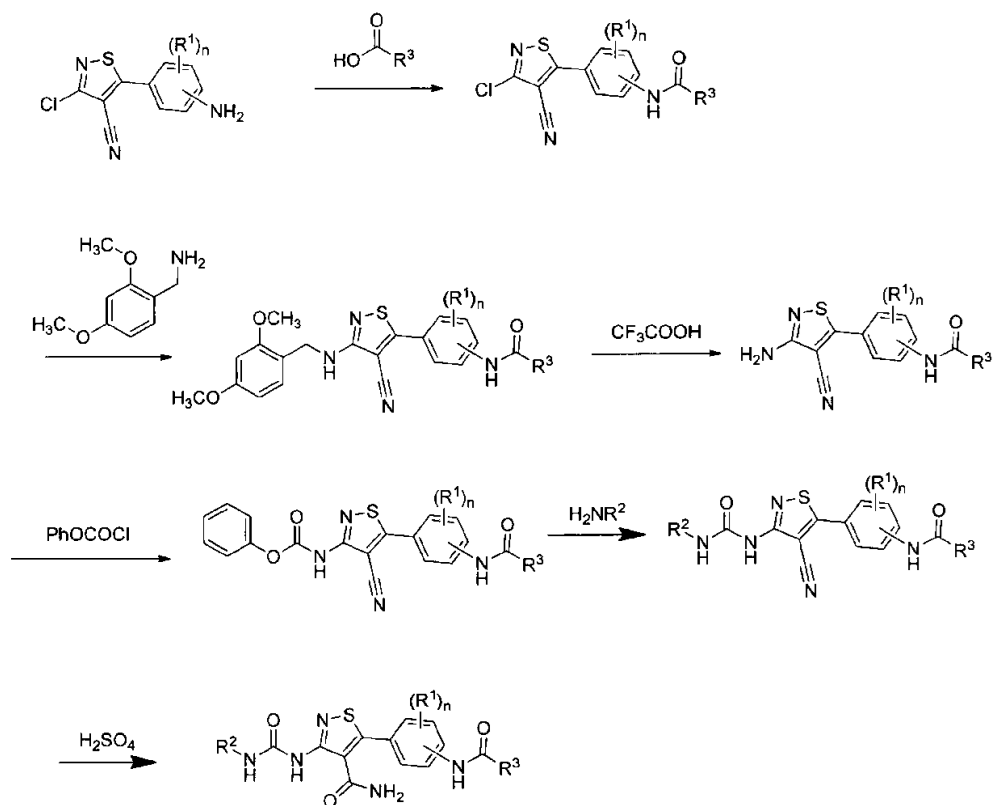


**Esquema 3 (Referencia)**

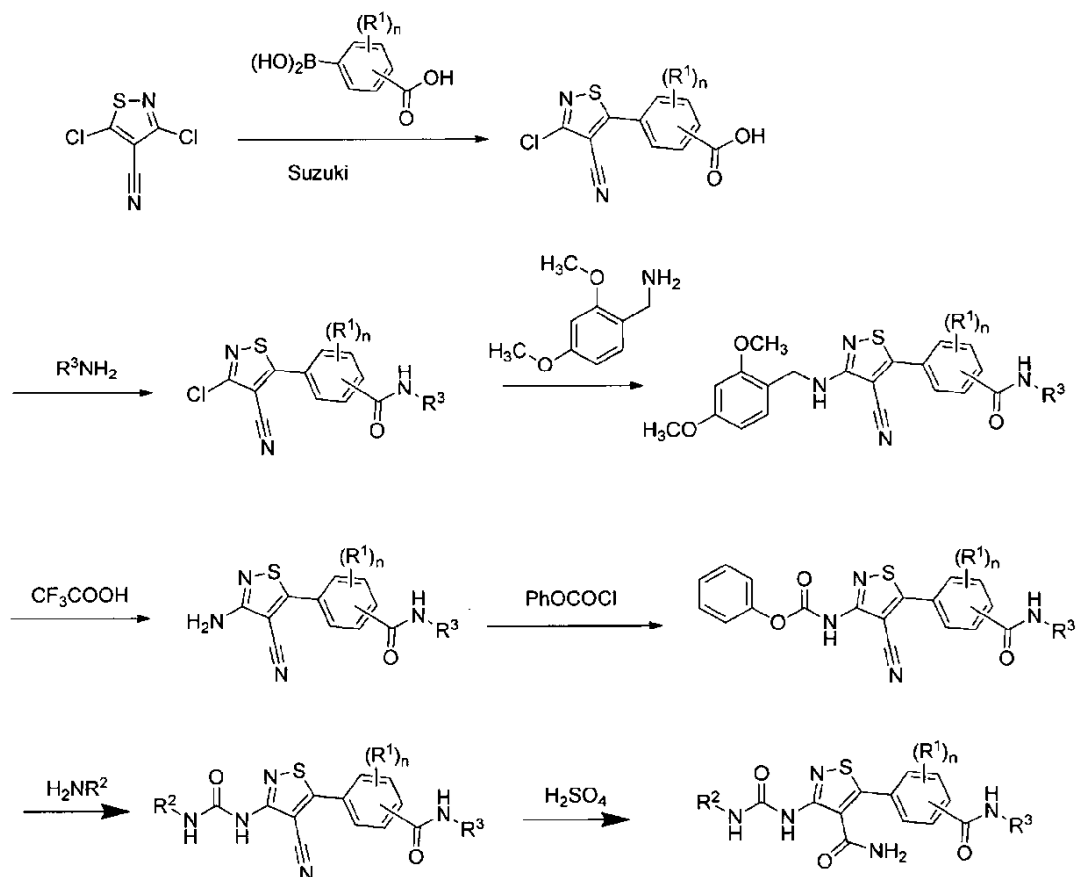


**Esquema 4**

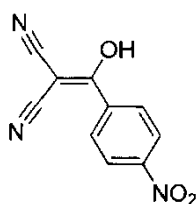


**Esquema 5**



**Esquema 6**

## Preparación 1 (Referencia)

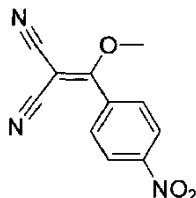


## 3-Hidroxi-3-(4-nitrofenil)-2-cianoacrilonitrilo

- 5 Se disolvieron cloruro de 4-nitrobenzoilo (93 g, 0,50 mol) y malononitrilo (33 g, 0,50 mol) en tolueno (400 ml) y THF (70 ml) en un matraz equipado con un embudo de adición, un termómetro, una varilla agitadora y una atmósfera de argón. El matraz se sumergió en un baño a  $-30^\circ\text{C}$ . Cuando la temperatura interna alcanzó  $-10^\circ\text{C}$ , DIPEA (129 g, 1,0 mol) en 300 ml de tolueno se le añadió gota a gota durante 40 min. Después de 1 hora más, el baño se eliminó. Después de aprox. 14 horas, la mezcla tenía 2 capas. La capa inferior se concentró al vacío, se disolvió en 400 ml de EtOAc, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (2 X 250 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se disolvió principalmente en THF (100 ml) y se dejó 30 min en un congelador. El sólido resultante se recogió con la ayuda de THF adicional enfriado en el congelador y se presionó bien con un dique de goma. El sólido aislado (60 g) se suspendió en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1M, se recogió, se presionó y se lavó con agua. Después de secar, el sólido pesaba 36 g. Este sólido se disolvió en EtOAc (400 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M (200 ml) y agua (200 ml), se filtró a través de un papel de separación de fases y se concentró. El residuo sólido se reconcentró sucesivamente a partir de diclorometano y tolueno, y se secó en alto vacío. En esta etapa, se aislaron 25 g. La pureza del HPLC fue 94%. El análisis de un espectro de RMN de 60 MHz indicó aproximadamente 18% en mol de DIPEA. El material se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 10
- 15

Eventualmente se aisló otra porción de 15 g de sólido con 95% pureza de HPLC pero que contenía 30% en mol de DIPEA, a partir del filtrado de THF. Este material se apartó. El rendimiento total estimado de la reacción fue aproximadamente 42% RMN (60 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (AB, 4 H)

## Preparación 2 (Referencia)



5

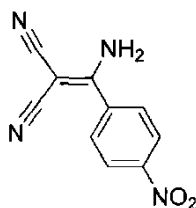
## 3-Metoxi-3-(4-nitrofenil)-2-cianoacrilonitrilo

Se disolvió 3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-2-cianoacrilonitrilo (21,5 g, 0,10 mol) en acetonitrilo (430 ml) y metanol (43 ml) en un matraz equipado con un embudo de goteo, un termómetro, una varilla agitadora y una atmósfera de argón. El matraz se sumergió en un baño a -15°C hasta el nivel en que la temperatura interna se mantuvo entre -5°C y 0°C. (75 ml de una disolución 2,0 M en éter dietílico, 0,15 mol) se añadió gota a gota en 20 min. El análisis de HPLC indicó una reacción incompleta, y se añadió una porción adicional (25 ml, 0,05 mol) de trimetilsilildiazometano. Esto se repitió con 35 ml (0,07 mol). Después de 20 min, la mezcla se vertió en una disolución de ácido acético agitada rápidamente (15 g, 0,25 mol) en EtOAc (1,8 l). La mezcla se extrajo con agua (3 X 1,5 l), se filtró a través de un papel para separación de fases y se concentró al vacío. El residuo sólido pesó 14,4 g y se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN (60 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (AB, 4 H); 4,0 (s, 3 H).

10

15

## Preparación 3 (Referencia)



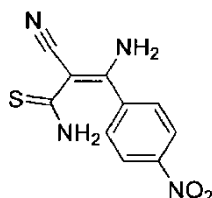
## 3-Amino-3-(4-nitrofenil)-2-cianoacrilonitrilo

Se suspendió 3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-2-cianoacrilonitrilo (14,4 g, 0,063 mol) en etanol (1 l) en un matraz equipado con un agitador magnético. A la suspensión se le añadieron 60 ml (aprox. 0,20 mol) de una disolución al 10% (p/p) de amoníaco en metanol. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min, momento en el cual el análisis HPLC demostró la ausencia de material de partida. La mezcla ahora homogénea se concentró al vacío hasta aprox. 80 ml. El sólido que se había formado se recogió con la ayuda de una pequeña cantidad de etanol adicional y se prensó bien con un dique de goma. La torta se lavó con etanol (2 X 5 ml) y se dejó secar en una campana de extracción. El sólido seco pesaba 8,8 g. El filtrado se concentró y se mezcló con diclorometano (10 ml). El sólido resultante se recogió, se lavó con diclorometano (2 X 2 ml), se secó y se combinó con la primera cosecha para producir 9,9 g (46% en 2 etapas). El análisis HPLC indicó una pureza de 91%. RMN (60 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,8 (bs, 0,5 H); 8,0 (AB, 4 H); 3,2 (bs, 1 H); 2,8 (bs, 0,5 H). El espectro de IR exhibió extensiones de nitrilo a 2221 y 2207 cm<sup>-1</sup>.

20

25

## Preparación 4 (Referencia)



30

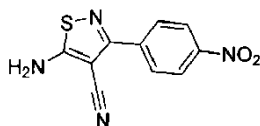
## 3-Amino-3-(4-nitrofenil)-2-tioformamidoacrilonitrilo

Se suspendieron 3-amino-3-(4-nitrofenil)-2-cianoacrilonitrilo (8,8 g, 0,052 mol) en etanol (60 ml) y agua (60 ml) en un matraz equipado con una varilla agitadora, un condensador de reflujo y una atmósfera de argón. Después de añadir ditiofosfato de dietilo (13,3 g, 0,083 mol), la mezcla se dispuso en un baño a 100°C durante aprox. 14 horas. El análisis de HPLC indicó una reacción incompleta, y se añadió una porción más de ditiofosfato de dietilo (2,6 g, 0,014 mol). Después de 4 h, la mezcla se vertió en 1,2 l de hielo/agua (agitación rápida).

35

Una vez que esta suspensión se había agitado durante 40 min, se recogió el sólido, se prensó con un dique de goma y se lavó con agua (100 ml). El sólido seco pesó aprox. 8,8 g (aprox. 88%). La pureza del HPLC fue 97%. RMN (60 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,6 (bs, 1 H); 8,0 (AB, 4 H); 8,2 (bs, 1 H); 7,8 (bs, 1 H); 3,3 (bs, 1 H); El espectro de IR exhibió una sola extensión de nitrilo a 2191 cm<sup>-1</sup>.

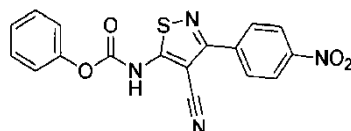
## 5 Preparación 5 (Referencia)



## 5-Amino-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo

3-Amino-3-(4-nitrofenil)-2-tioformamidoacrilonitrilo (10,0 g, 0,040 mol) y peróxido de hidrógeno al 30% (9,1 g, 0,08 mol) se mezclaron con etanol (50 ml) en un matraz equipado con una varilla agitadora y una atmósfera de argón. La mezcla se agitó vigorosamente sin salpicar material hacia los lados del matraz. Después de 14 horas, el análisis HPLC indicó solamente 50% de conversión, y se añadió una porción adicional de peróxido de hidrógeno (9,1 g, 0,08 mol) y etanol (30 ml). Después de 8 h, la mezcla se vertió agitando rápidamente en hielo/agua (250 ml). Después de que la suspensión se había agitado durante 20 min, se recogió el sólido. Este sólido se secó hasta peso constante en una campana de extracción para dar 9,3 g (95%). El análisis HPLC indicó una pureza de 97%. RMN (60 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,2 (AB, 4H); 4,1 (s, 2 H). La extensión de nitrilo se movió a 2216 cm<sup>-1</sup>

## Preparación 6 (Referencia)

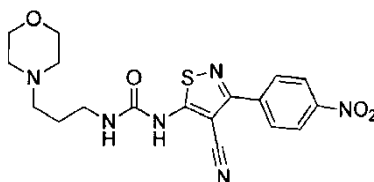


## [4-Ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]carbamato de fenilo

A una mezcla de 5-amino-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo (394 mg, 1,60 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0,836 ml, 4,8 mmol) y DMAP catalítico en 20 ml de 1,2-dicloroetano a TA se le añadió cloroforniato de fenilo (0,301 ml, 2,40 mmol) gota a gota en 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 horas, luego se añadió directamente a una columna de gel de sílice empaquetada seca eluyendo con CHCl<sub>3</sub>, luego gradiente de 10% a 50% EtOAc en CHCl<sub>3</sub>. El compuesto del título se obtuvo como un sólido beis (131 mg, 22%) y se usó tal cual en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO + D<sub>2</sub>O) δ: 8,33 - 8,39 (m, 2H), 8,12 - 8,17 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 3H)

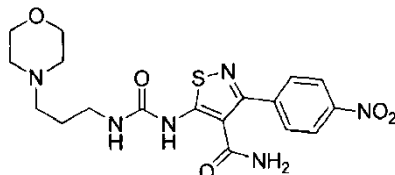
## Preparación 7 (Referencia)



## 1-[4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]-3-(3-morfolin-4-ilpropil)urea

Una mezcla de (4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il)carbamato de fenilo (37 mg, 0,10 mmol) y 3-morfolinopropilamina (0,021 ml, 0,14 mmol) en 0,8 ml de dioxano se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó hasta una película oleosa amarilla. Este material se cromatografió luego eluyendo con EtOAc, luego gradiente de 2% a 6% MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (33 mg, 80%). <sup>1</sup>H RMN (acetona) δ: 8,38 - 8,44 (m, 2H), 8,22 - 8,27 (m, 2H), 6,91 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 6H), 1,77 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)

## Ejemplo 1 (Referencia)

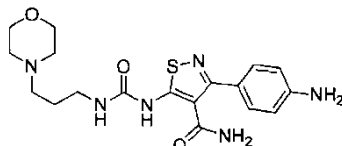


## 5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 1-(4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il)-3-(3-morfolinopropil)urea (113 mg, 0,27 mmol) en 3,5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. se calentó a 45°C. Después de 1,5 horas, la reacción se inactivó en 100 ml de agua con hielo, proporcionando un sólido de tipo gel blanco. La disolución acuosa se tornó básica usando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y luego se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporación rotatoria para dar el compuesto del título en forma de un sólido beis (118 mg, 100%).

<sup>1</sup>H RMN (acetona) δ: 10,58 (br. s., 1 H), 8,31 - 8,36 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 7,50 (br. s., 1 H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 3,39 (td, J = 6,7, 5,6 Hz, 2H), 2,41 - 2,45 (m, 2H), 2,37 - 2,41 (m, 4H), 1,76 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)

## Ejemplo 2 (Referencia)

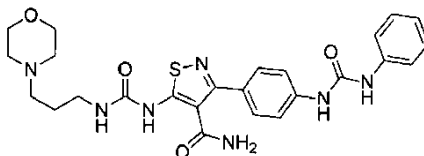


## 3-(4-aminofenil)-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 5-(3-(3-morfolinopropil)ureido)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida (110 mg, 0,25 mmol) y óxido de platino (25 mg, 0,11 mmol) en 15 ml de MeOH se hidrogenó bajo 60 PSI de hidrógeno. Después de 16,5 horas, la mezcla se filtró y se efectuó la evaporación rotatoria hasta obtener un sólido blanquecino. Luego se combinaron 16 mg adicionales de producto impuro de otra reacción, y este material se cromatografió eluyendo con gradiente de 5% a 15% MeOH en CHCl<sub>3</sub> para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino (47 mg, 40%).

<sup>1</sup>H RMN (acetona) δ: 10,97 (br. s., 1 H), 7,47 (br. s., 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 6,72 - 6,78 (m, 2H), 6,69 (br. s., 1 H), 5,86 (br. s., 1 H), 5,00 (s, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 4H), 3,37 (td, J = 6,7, 5,6 Hz, 2H), 2,41 - 2,45 (m, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 4H), 1,75 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)

## Ejemplo 3 (Referencia)

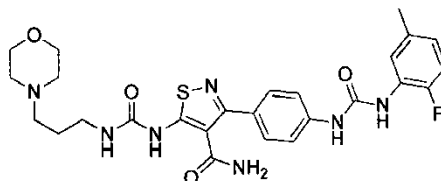


## 3-(4-((anilincarbonil)amino)fenil)-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 3-(4-aminofenil)-5-(3-(3-morfolinopropil)ureido)isotiazol-4-carboxamida (12 mg, 0,030 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,120 mmol) e isocianato de fenilo (0,0056 ml, 0,051 mmol) en 1,0 ml de THF se agitó a TA durante 19 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se agitó 5 min a TA y luego se repartió entre EtOAc y disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se lavó la capa de EtOAc con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporación rotatoria para obtener un sólido blanco. El sólido se cromatografió eluyendo con CHCl<sub>3</sub>, luego con un gradiente de 2,5% a 10% MeOH en CHCl<sub>3</sub>. El sólido resultante se sometió a un tratamiento con EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> para eliminar la presencia de cualquier impureza del gel de sílice. Tras la evaporación de la capa de EtOAc, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 77%).

<sup>1</sup>H RMN (acetona) δ: 10,89 (br. s., 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 3H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 6,96 - 7,03 (m, 1 H), 6,66 - 6,83 (m, 1 H), 5,86 (br. s., 1 H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 2,42 - 2,46 (m, 2H), 2,37 - 2,41 (m, 4H), 1,76 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)

## Ejemplo 4 (Referencia)

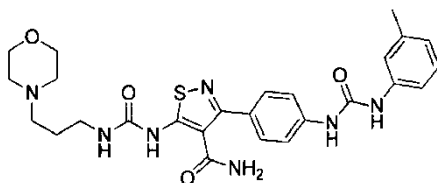


## 3-(4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida

En un modo similar a aquel descrito para el Ejemplo 3, se usaron 3-(4-aminofenil)-5-(3-(3-morfolinopropil)ureido)isotiazol-4-carboxamida (8 mg, 0,020 mmol) e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (0,0029 ml, 0,022 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg, 58%).

5  $^1\text{H}$  RMN (acetona)  $\delta$ : 10,88 (br. s., 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,14 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,45 - 7,54 (m, 3H), 7,02 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1 H), 6,79 - 6,86 (m, 1 H), 6,69 - 6,79 (m, 1 H), 5,87 (br. s., 1 H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 2,37 - 2,41 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)

Ejemplo 5 (Referencia)

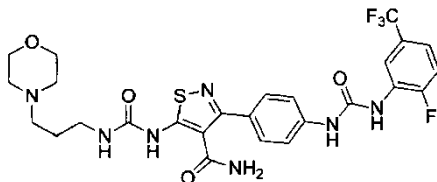


10 3-[4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)aminoisotiazol-4-carboxamida

En un modo similar a aquel descrito para el Ejemplo 3, se usó 3-(4-aminofenil)-5-(3-(3-morfolinopropil)ureido)isotiazol-4-carboxamida (12 mg, 0,030 mmol), 3 gotas de N, N-diisopropiletilamina e isocianato de meta-tolilo (0,0056 ml, 0,045 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 mg, 83%).

15  $^1\text{H}$  RMN (acetona)  $\delta$ : 10,89 (br. s., 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 7,44 - 7,54 (m, 3H), 7,38 - 7,40 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,80 - 6,85 (m, 1 H), 6,68 - 6,79 (m, 1 H), 5,86 (br. s., 1 H), 3,60 - 3,64 (m, 4H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 2,42 - 2,47 (m, 2H), 2,38 - 2,43 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,76 (quin, J = 6,7 Hz, 2H)

20 Ejemplo 6 (Referencia)

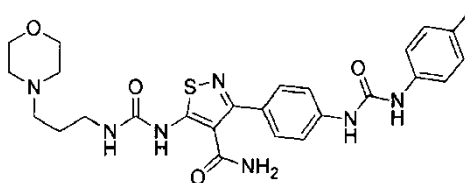


3-[4-(((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)aminoisotiazol-4-carboxamida

En un modo similar a aquel descrito para el Ejemplo 3, se usó 3-(4-aminofenil)-5-(3-(3-morfolinopropil)ureido)isotiazol-4-carboxamida (12 mg, 0,030 mmol), 3 gotas de N, N-diisopropiletilamina e isocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometilo)fenilo (0,0087 ml, 0,060 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 62%).

25  $^1\text{H}$  RMN (acetona)  $\delta$ : 10,87 (br. s., 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,76 - 8,81 (m, 1 H), 8,45 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 3H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 6,66 - 6,83 (m, 1 H), 5,86 (br. s., 1 H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 2,37 - 2,41 (m, 4H), 1,76 (quin, J = 6,7 Hz, 2H)

30 Ejemplo 7 (Referencia)



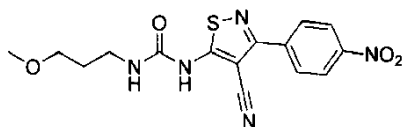
3-[4-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)aminoisotiazol-4-carboxamida

35 En un modo similar a aquel descrito para el Ejemplo 3, se usó 3,3-(4-aminofenil)-5-(3-(3-morfolinopropil)ureido)isotiazol-4-carboxamida (12 mg, 0,030 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,120

mmol) e isocianato de para-tolilo (0,0068 ml, 0,054 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 70%).

$^1\text{H}$  RMN (acetona)  $\delta$ : 7,55 - 7,60 (m, 2H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 3,67 - 3,73 (m, 4H), 3,30 - 3,34 (m, 2H), 2,41 - 2,52 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,78 (quin,  $J = 7,2$  Hz, 2H)

#### 5 Preparación 7A

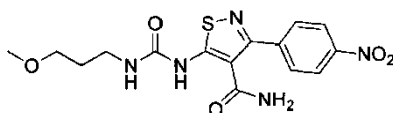


#### 1-[4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]-3-(3-metoxipropil)urea

10 Una mezcla de (4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il)carbamato de fenilo (37 mg, 0,10 mmol) y 3-metoxipropilamina (0,015 ml, 0,15 mmol) en 0,8 ml de dioxano se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó hasta una película sólida. El sólido se trituró con diclorometano y luego 10% EtOAc en hexano para dar un sólido amarillo-anaranjado. Este material se cromatografió luego, eluyendo con gradiente de 50% a 70% EtOAc en hexano. El filtrado de la trituración y el material de otra reacción se combinaron y cromatografiaron con EtOAc/hexano. Los lotes de producto limpio se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (27 mg).

15  $^1\text{H}$  RMN (acetona)  $\delta$ : 10,04 (br. s. 1 H), 8,38 - 8,44 (m, 2H), 8,22 - 8,28 (m, 2H), 6,90 (s, 1 H), 3,47 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,39 - 3,46 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,83 (quin,  $J = 6,3$  Hz, 2H)

#### Ejemplo 8 (Referencia)

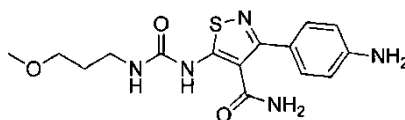


#### 5-(((3-metoxipropil)amino)carbonil)amino)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida

20 Una mezcla de 1-(4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il)-3-(3-metoxipropil)urea (12 mg, 0,032 mmol) en 0,8 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. se calentó a 45°C. Después de 1,5 horas, la reacción se inactivó en 25 ml de agua que contenía salmuera. La disolución acuosa se ajustó hasta pH = 1 usando  $\text{NaHCO}_3$  saturado y luego se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se sometió a evaporación rotatoria para obtener un sólido. El sólido se recrystalizó a partir de acetonitrilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg, 29%).

25  $^1\text{H}$  RMN (acetona)  $\delta$ : 10,54 (br. s. 1H), 8,31 - 8,36 (m, 2H), 7,88 - 7,93 (m, 2H), 7,40 (br. s. 1 H), 3,45 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,82 (quin,  $J = 6,4$  Hz, 2H)

#### Ejemplo 9 (Referencia)

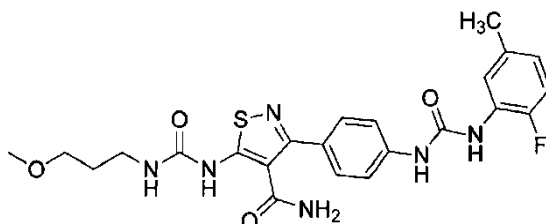


#### 30 3-(4-aminofenil)-5-(((3-metoxipropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida

35 Una mezcla de 5-(3-(3-metoxipropil)ureido)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida (4 mg, 0,009 mmol) y óxido de platino catalítico en 4 ml de MeOH se hidrogenó bajo 60 PSI de hidrógeno. Después de 17 horas, la mezcla se filtró y se efectuó la evaporación rotatoria hasta obtener un sólido blanco. El sólido se repartió entre EtOAc y disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , la capa de EtOAc se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg, 66%).

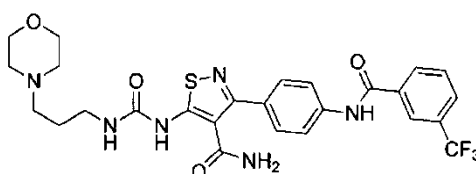
$^1\text{H}$  RMN (acetona)  $\delta$ : 10,93 (br. s. 1 H), 7,36 (br. s. 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 6,72 - 6,78 (m, 2H), 6,67 (br. s. 1 H), 5,86 (br. s. 1 H), 5,00 (br. s., 2H), 3,44 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,33 - 3,41 (m, 2H), 3,27 (d,  $J = 0,6$  Hz, 3H), 1,81 (quin,  $J = 6,4$  Hz, 2H)

## Ejemplo 10 (Referencia)



- 5 3-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-(((3-metoxipropil)amino)carbonil)amino]isotiazol-4-carboxamida En un modo similar a aquel descrito para el Ejemplo 3, 3-(4-aminofenil)-5-(3-(3-metoxipropil)ureido)isotiazol-4-carboxamida e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo se pueden convertir al compuesto del título.

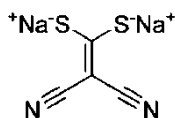
## Ejemplo 11 (Referencia)



## 5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)-3-(4-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil)isotiazol-4-carboxamida

- 10 A una mezcla de 3-(4-aminofenil)-5-(3-(3-morfolinopropil)ureido)isotiazol-4-carboxamida (6 mg, 0,015 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0078 ml, 0,045 mmol) en 0,8 ml de THF a TA se le añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,0024 ml, 0,017 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, luego se inactivó con disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se agitó 5 min a TA y luego se repartió entre EtOAc y disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se lavó la capa de EtOAc con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se sometió a evaporación rotatoria para obtener un sólido blanco. El sólido se cromatografió eluyendo con CHCl<sub>3</sub>, luego con un gradiente de 2,5% a 10% MeOH en CHCl<sub>3</sub>. El sólido resultante se sometió a un tratamiento con EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> para eliminar la presencia de cualquier impureza del gel de sílice. Tras la evaporación de la capa de EtOAc, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg, 76%).
- 15
- 20 <sup>1</sup>H RMN (acetona) δ: 10,86 (br. s., 1 H), 9,99 (s, 1 H), 8,30 - 8,35 (m, 2H), 7,93 - 8,00 (m, 3H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 3H), 6,82 (br. s., 1 H), 5,90 (br. s., 1 H), 3,59 - 3,64 (m, 4H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 2,41 - 2,45 (m, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 4H), 1,76 (quin, J = 6,7 Hz, 2H)

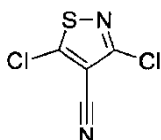
## Preparación 8



## 2,2-Dicianoetano-1,1-bis(tiolato) de sodio

- 25 Se añadió NaOH sólido (187,2 g, 4541 mmol) a EtOH (2000,0 ml, 34253 mmol) a TA y se agitó hasta disolver. La disolución se enfrió hasta 15 °C y se añadió malononitrilo (150 g, 2300 mmol) en una porción, y la suspensión resultante se agitó hasta que el malononitrilo se había disuelto (la reacción es ligeramente endotérmica). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió disulfuro de carbono (136,6 ml, 2271 mmol) mientras se mantenía a temperatura entre 10 y 20 °C. Después de añadir aproximadamente la mitad del disulfuro de carbono, la mezcla de reacción comienza a solidificar y se torna muy difícil de agitar. La adición de disulfuro de carbono siguió, y la reacción se agitó mecánicamente con una espátula. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se filtró y secó al vacío a 82 °C durante 2 días. El material sólido obtenido se trituró con un mortero y luego se secó al vacío para dar el compuesto del título (335 gramos, 79%).
- 30

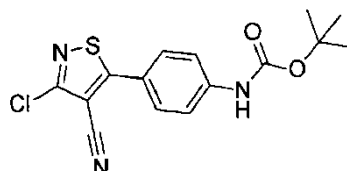
## 35 Preparación 9



## 3,5-dicloroisotiazol-4-carbonitrilo

Una suspensión de 2,2-dicianoeteno-1,1-bis(tiolato) de sodio (40 gramos, 0.21 mol) se suspendió en  $\text{CCl}_4$  (250 ml) a TA. A la mezcla de reacción se le inyectó gas  $\text{Cl}_2$  (aproximadamente 2 equivalentes) que causó que la mezcla de reacción llegara a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Este procedimiento se repitió cuatro veces más con 41, 44, 45 y 50 gramos de 2,2-dicianoeteno-1,1-bis(tiolato) sódico. Los productos de la reacción se combinaron y destilaron con *kugelrohr*. El destilado se recristalizó a partir de heptanos para dar el compuesto del título (50 gramos, 0,288 mol).

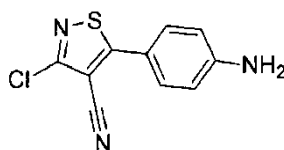
## Preparación 10



## 10 4-(3-Cloro-4-cianoisotiazol-5-il)fenilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla de 3,5-dicloroisotiazol-4-carbonitrilo (5,37 g, 30 mmol), ácido 4-(tercbutoxicarbonilamino)fenilborónico (14,22 g, 60 mmol), fluoruro de potasio (6,11 g, 105 mmol), 18-corona-6 (3,96 g, 15 mmol) y acetato de paladio (337 mg, 1,5 mmol) en tolueno (250 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta TA y la mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAcx3. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice ultrarrápida, se eluyó con 5-15% EtOAc en hexanos para obtener el compuesto de arriba como un sólido blanco cristalino (8,55g, 85%). Los espectros de RMN y MS coinciden con la estructura. Pureza HPLC 97,6%.

## Preparación 11



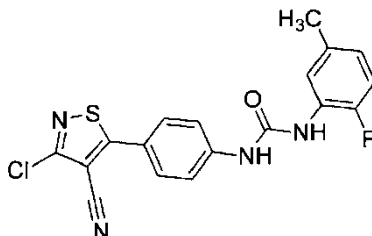
20

## 5-(4-Aminofenil)-3-cloroisotiazol-4-carbonitrilo

Una disolución de 4-(3-cloro-4-cianoisotiazol-5-il)fenilcarbamato de terc-butilo (4,76 g, 13,38 mmol) en DCM (100 ml) se trató con 10 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y DCM (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCMx2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto se enjuagó con  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexanos y se recogió por filtración en forma de un sólido amarillo brillante (3,15 g, 94%).

25

## Preparación 12



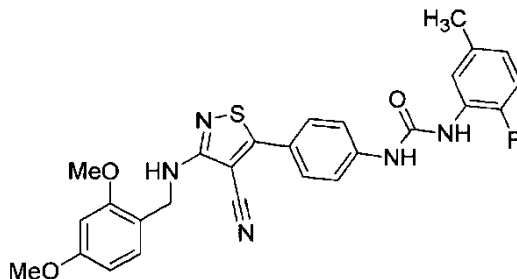
## 30 1-[4-(3-cloro-4-cianoisotiazol-5-il)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una disolución de 5-(4-Aminofenil)-3-cloroisotiazol-4-carbonitrilo (4,565 g, 19,4 mmol) e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (5,85 g, 38,7 mmol) en 100 ml de THF seco se sometió a reflujo durante una noche. La TLC se indicó la presencia de una cantidad considerable de material de partida. Se añadieron 2 g adicionales de isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo y la reacción continuó durante otras 24 h. La reacción se enfrió hasta TA. Se eliminó el THF al vacío y el sólido resultante se agitó en 200 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  durante 1 h. El producto se recogió por filtración y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexanos para proporcionar un sólido amarillo ligero (6,78 g, 90%).

35



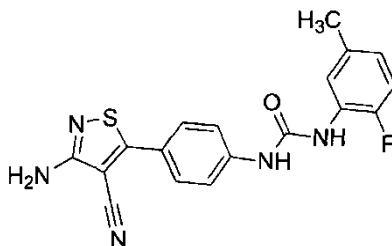
## Preparación 13



## 1-(4-{4-Ciano-3-[(2,4-dimethoxibenzil)amino]isotiazol-5-il}fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 5 Una suspensión de 1-[4-(3-cloro-4-cianoisotiazol-5-il)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (4,3 g, 11,1 mmol) en 15 ml de 2,4-dimethoxibencilamina se calentó a 73°C durante 24 h. La reacción se tornó clara después de ~3h. La reacción se enfrió hasta TA. El residuo se diluyó con 300 ml de DCM y se lavó dos veces con disolución al 10% de HCl, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> saturado dos veces y luego salmuera. La disolución orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice ultrarrápida con 2-5% MTBE en DCM/hexanos (2:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (1,19 g, 21%).

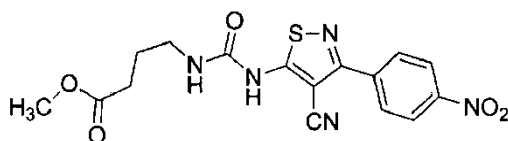
## 10 Preparación 14



## 1-[4-(3-amino-4-cianoisotiazol-5-il)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 15 Una suspensión de 1-(4-{4-ciano-3-[(2,4-dimethoxibenzil)amino]isotiazol-5-il}fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (593 mg, 1,15 mmol) en 50 ml de DCM se trató con 1,5 ml de TFA. Se disolvió el sólido y la reacción se tornó amarilla y luego roja. La TLC indicó que la reacción se había completado en <30 min. Se añadió disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCMx3. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se redisolvió en 100 ml de EtOAc. La impureza insoluble se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de un sólido color crema (398 mg, 94%).

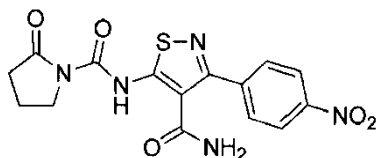
## 20 Preparación 15



## 4-[[[4-Ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoato de metilo

- 25 Una disolución de 5-amino-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo (25,0 g, 0,101 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) dimetilsulfóxido (40 ml) a temperatura ambiente se trató con carbonato de potasio (35,0 g, 0,25 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se trató con éster metílico de ácido 4-isocianato-butírico (21,8 g, 0,15 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (600 ml) y se lavó con agua y salmuera, luego se secó (sulfato sódico), se filtró, y el disolvente se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (31,5 g, 78%).
- 30

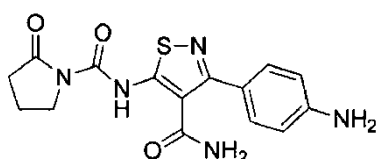
## Ejemplo 45 (Referencia)



## Ámida de ácido 3-(4-nitro-fenil)-5-[(2-oxo-pirrolidina-1-carbonil)-amino]-isotiazol-4-carboxílico

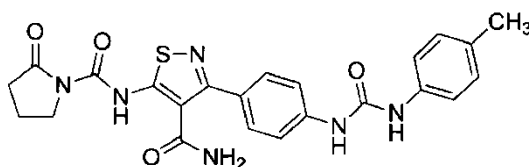
- 5 Se añadió 4-[[[4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino] butanoato de metilo (10,0 g) en porciones a ácido sulfúrico concentrado (50,0 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión resultante se calentó a 45 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (600 ml), se agitó durante 30 min. El sólido que se formó se recogió y lavó con agua, luego se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (10,2 g, 99%).

## Ejemplo 46 (Referencia)



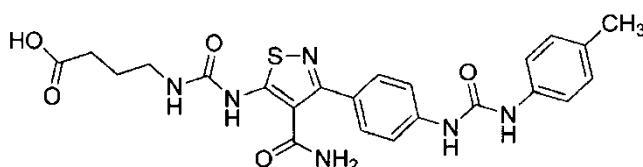
- 10 3-(4-Aminofenil)-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida
- 15 Amida de ácido 3-(4-nitro-fenil)-5-[(2-oxo-pirrolidina-1-carbonil)-amino]-isotiazol-4-carboxílico (10,2 g,) y paladio al 10% sobre carbono (2 g) en tetrahidrofurano (300 ml) y dimetilformamida (50 ml) se hidrogenaron a 80 psi en 24 h en una bomba de metal. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino que se agitó en éter (150 ml) y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8,7 g, 94%).

## Ejemplo 47 (Referencia)



- 20 3-[4-(((4-Metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida
- 25 Una disolución de 3-(4-aminofenil)-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida (9,6 g, 0,027 mol), diisopropiltilamina (5,3 g, 0,046 mol) en dimetilformamida (150 ml) a temperatura ambiente se trató con isocianato de para-Tolilo (4,0 g 0,03 mol) en un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino que se agitó en EtOAc (150 ml), el sólido se filtró y se lavó con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11,8 g, 88%).

## Ejemplo 48 (Referencia)

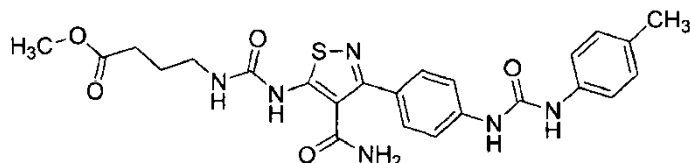


## Ácido 4-[[[4-(aminocarbonil)-3-[4-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoico

- 30 Se añadió 3-[4-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida (11,8 g,) a hidróxido sódico 1 N (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (la mezcla de reacción se convirtió en una disolución clara). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N. El sólido que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua, luego se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (9,1 g, 75%).

EM-IES: Calc. para  $C_{23}H_{25}N_6O_5S$  (M + H)<sup>+</sup>: 497,5, encontrado: 497,2

Ejemplo 49 (Referencia)

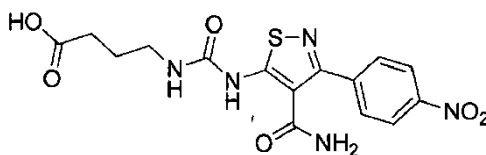


5 4-[[[4-(Aminocarbonil)-3-[4-((4-metilfenil)amino)carbonil]amino]fenil]isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoato de metilo

Una mezcla de 4-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-aminofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoato de metilo (121 mg, 0,321 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) e isocianato de para-tolilo (0,053 ml, 0,42 mmol) en 4,0 ml de dioxano se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 21 horas. La reacción se inactivó con 1 ml de MeOH, se agitó 5 min a temperatura ambiente y luego se evaporó. El sólido resultante se trituró con EtOAc para dar 159 mg de un sólido blanquecino. A este material se le añadieron 51 mg de un lote impuro de otra reacción, y los lotes combinados se trituraron con acetonitrilo/MeOH, nuevamente se trituraron con acetonitrilo para dar un sólido blanco. Este material se recrystalizó a partir de una mezcla de  $CHCl_3$ /MeOH/EtOAc para dar 89 mg de un sólido blanco. Los lotes del filtrado impuro se cromatografiaron luego eluyendo con  $CHCl_3$ /EtOAc más 5% MeOH y el producto resultante se trituró con acetonitrilo para dar 56 mg adicionales de producto limpio. Los lotes se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (145 mg, 67% de rendimiento combinado).

<sup>1</sup>H RMN (DSMO-d<sub>6</sub>) δ: 10,23 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,80 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,59 (br. s., 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 4H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,71 (br. s., 1 H), 3,60 (s, 3H), 3,13 - 3,20 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,72 (quin, J = 7,1 Hz, 2H)

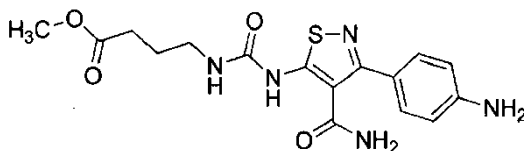
Ejemplo 50 (Referencia)



20 Ácido 4-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoico

Se añadieron amida de ácido 3-(4-nitro-fenil)-5-[(2-oxo-pirrolidina-1-carbonil)-amino]-isotiazol-4-carboxílico (12,5 g) a hidróxido sódico 1 N (250 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (la mezcla de reacción se convirtió en una disolución clara). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N. El sólido que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua, luego se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (11,5 g, 88%).

Ejemplo 51 (Referencia)

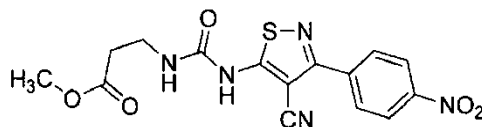


4-[[[4-(Aminocarbonil)-3-(4-aminofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoato de metilo

30 Se añadió dimetilsulfato (4,4 g, 0,035 mol) a una disolución de ácido 4-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoico (11,5 g, 0,029 mol) y carbonato de potasio (6,0 g 0,043 mol) en dimetilformamida (250 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se concentró al vacío para dar un sólido amarillo (10,4 g). El sólido bruto se usó en la etapa siguiente. El sólido bruto (9,5 g) y paladio al 10% sobre carbono (2 g) en tetrahydrofurano (300 ml) y dimetilformamida (50 ml) se hidrogenaron a 80 psi en 24 h en una bomba de metal. El catalizador se extrajo por filtración a través de celite y se lavó con tetrahydrofurano. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino que se agitó en éter (150 ml) y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8,5 g, 96%).

40 EM-IES: Calc. para  $C_{16}H_{20}N_5O_3S$  (M + H)<sup>+</sup>: 378,4, encontrado: 378,2

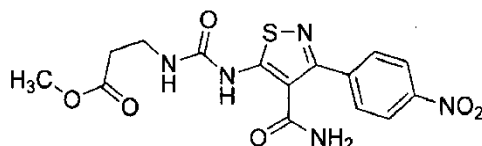
## Preparación 16 (Referencia)



## 3-[[[4-Ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propanoato de metilo

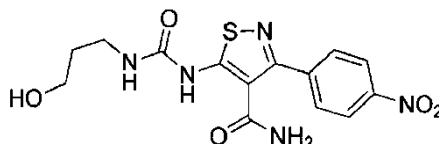
- 5 Se añadió carbonato de potasio (35,0 g, 0,25 mol) a una disolución de 5-amino-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo (25,0 g, 0,101 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) dimetilsulfóxido (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió éster metílico de ácido 3-isocianato-propiónico (22,0 g, 0,15 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (600 ml) y se lavó con agua y salmuera, luego se secó (sulfato sódico), se filtró, el disolvente se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (20% EtOAc en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (36,0 g, 94%).

## Ejemplo 52 (Referencia)



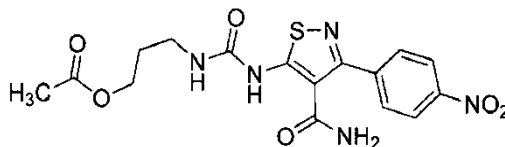
## 3-[[[4-(Aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propanoato de metilo

- 15 Se añadió 3-[[[4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propanoato de metilo (36,0 g) en porciones a ácido sulfúrico concentrado (150,0 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión resultante se calentó a 45 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (600 ml), se agitó durante 30 min. El sólido que se formó por filtración se recogió y lavó con agua, luego se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (28,0 g, 75%).
- 20 Ejemplo 53 (Referencia)



## 5-[[[3-(3-Hidroxipropil)amino]carbonil]amino]-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida

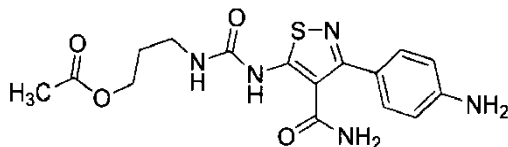
- 25 Se añadió borohidruro de sodio (24,0 g 0,636 mol) a una disolución de 3-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propanoato de metilo (25,0 g, 0,0636 mol) en tetrahidrofurano (1200 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo. Se añadió metanol (200 ml) gota a gota durante 1 h. y la reacción se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (600 ml) y se lavó con agua, HCl 2 N y salmuera, luego se secó (sulfato de sodio), se filtró, se concentró el disolvente al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (18,8 g, 80%).
- 30 Ejemplo 54 (Referencia)



## Acetato de 3-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propilo

- 35 Se añadió anhídrido acético (4,2 g 0,041 mol) a una disolución de 5-[[[3-(3-hidroxipropil)amino]carbonil]amino]-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida (12,0 g, 0,032 mol) en piridina (120 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (500 ml) y se lavó con agua y salmuera, luego se secó (sulfato de sodio), se filtró, se concentró el disolvente al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12,2 g, 92%).

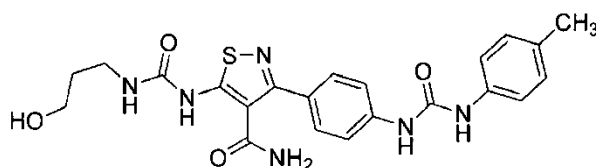
## Ejemplo 55 (Referencia)



Acetato de 3-[[[4-(aminocarbonyl)-3-(4-aminofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propilo

- 5 Acetato de 3-[[[4-(aminocarbonyl)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propilo (12,0 g,) y paladio al 10% sobre carbono (3 g) en tetrahidrofurano (400 ml) y dimetilformamida (100 ml) se hidrogenaron a 80 psi durante 24 h. en una bomba de metal. Se filtró el catalizador en celite y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino que se agitó en éter (100 ml) y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8,5 g, 77%).

## Ejemplo 56 (Referencia)

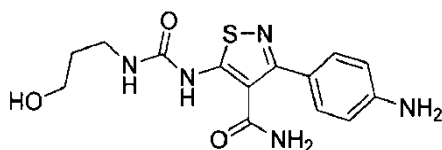


- 10 5-[[[3-(3-Hidroxipropil)amino]carbonil]amino]-3-[4-[[[4-metilfenil]amino]carbonil]amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida

- 15 Se añadió isocianato de para-tolilo (3,2 g, 0,024 mol) a una disolución de acetato de 3-[[[4-(aminocarbonyl)-3-(4-aminofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propilo (8,4 g, 0,022 mol), diisopropiletilamina (4,3 g, 0,046 mol) en tetrahidrofurano (250 ml) dimetilsulfóxido (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino que se agitó en éter (150 ml), se filtró el sólido y se lavó con éter para dar un sólido blanco (10,8 g, 95%). El sólido se recogió en una mezcla de metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), se añadió 25% metóxido de sodio en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino, el sólido se agitó en agua y se acidificó con HCl 2 N y se filtró. Se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8,7 g, 87%).

EM-IES: Calc. para  $C_{22}H_{25}N_6O_4S$  (M + H)<sup>+</sup>: 469,5, encontrado: 469,1

## Ejemplo 57 (Referencia)

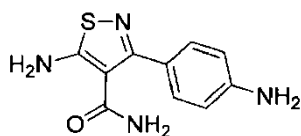


- 25 3-(4-Aminofenil)-5-[[[3-(3-hidroxipropil)amino]carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida

- 30 Acetato de 3-[[[4-(aminocarbonyl)-3-(4-aminofenil)isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propilo (10,0 g) y paladio al 10% sobre carbono (3 g) en tetrahidrofurano (400 ml) y dimetilformamida (100 ml) se hidrogenaron a 80 psi en 24 horas en una bomba de metal. El catalizador se extrajo por filtración a través de celite y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido amarillo que se agitó en éter (100 ml) y se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (8,8 g, 96%).

EM-IES: Calc. para  $C_{14}H_{17}N_5O_3S$  (M + H)<sup>+</sup>: 336,3, encontrado: 336,2

## Ejemplo 58 (Referencia)

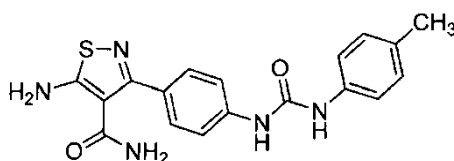


## 5-Amino-3-(4-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 5-amino-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida (63 mg, 0,24 mmol), 12 gotas de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y polvo de Zn catalítico en 4 ml de MeOH se agitó rápidamente a TA. Después de 1,5 horas, se añadieron más  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (6 gotas) y polvo de Zn catalítico, y la reacción se calentó a 55 °C. Luego se añadieron más  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido y polvo de Zn catalítico para impulsar a que la reacción se completara. Después de 4 horas, la reacción se filtró usando Celite y los sólidos se aclararon con MeOH y EtOAc, el filtrado se evaporó y se trató con tratamiento acuoso usando EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso para dar un sólido gomoso amarillo. Este material se trituró con 20% EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo-beis (53 mg, 94%).

$^1\text{H}$  RMN (Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,62 (br. s., 2H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 6,71 - 6,77 (m, 2H), 6,29 (br. s., 1 H), 5,53 (b. s., 1 H), 4,98 (br. s., 2H)

Ejemplo 59 (Referencia)

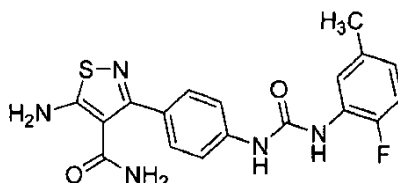


## 5-Amino-3-[4-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil]isotiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 5-amino-3-(4-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida (25 mg, 0,11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,047 ml, 0,27 mmol) e isocianato de para-tolilo (0,016 ml, 0,13 mmol) en 0,9 ml de DCM se sometió a reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió 0,006 ml adicional de isocianato de para-tolilo y luego 0,004 ml a las 3,5 horas. Después de 21 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de MeOH, se agitó 10 min a TA y luego se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (28 mg, 72%).

$^1\text{H}$  RMN (Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 8,28 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 4H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,33 (br. s., 1 H), 5,49 (br. s., 1 H), 2,27 (s, 3H)

Ejemplo 60 (Referencia)

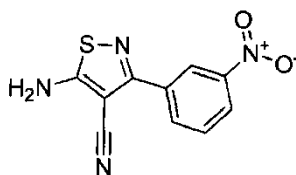


## 5-Amino-3-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil]isotiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 5-amino-3-(4-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida (18 mg, 0,079 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,20 mmol) e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (0,014 ml, 0,11 mmol) en 1,0 ml dioxano se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se inactivó con 0,5 ml de MeOH, se agitó 5 min a temperatura ambiente y luego se evaporó. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc/ $\text{CHCl}_3$  para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (27 mg, 88%).

$^1\text{H}$  RMN (Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 8,70 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,01 (br. s., 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (br. s., 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 11,4, 8,2 Hz, 1 H), 6,78 - 6,86 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H)

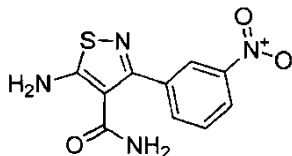
Preparación 17



## 5-Amino-3-(3-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo

Se convirtió cloruro de 3-nitrobenzoilo al compuesto del título, usando una ruta similar a aquella descrita en las preparaciones 1-5.

## Ejemplo 61 (Referencia)

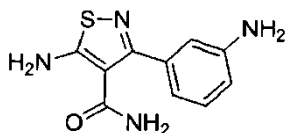


## 5-Amino-3-(3-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida

5 Una mezcla de 5-amino-3-(3-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo (500 mg, 2,03 mmol) en 5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. se calentó a 65 °C. Después de 4 horas, la mezcla se añadió lentamente a 75 ml de agua con hielo (incluida una reacción adicional ejecutada en una balanza de 0,50 mmol en 1,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.) La mezcla se agitó durante 10 min y después el precipitado se filtró y enjuagó con agua y 10% EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido beis claro (572 mg, 86% de rendimiento combinado).

10 <sup>1</sup>H RMN (DSMO-d<sub>6</sub>) δ: 8,34 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,27 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1 H), 7,97 (dt, J = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H), 7,37 (s, 2H)

## Ejemplo 62 (Referencia)

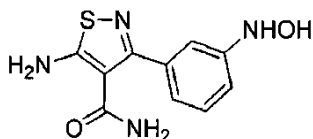


## 5-Amino-3-(3-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida

15 Una mezcla de 5-amino-3-(3-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida (150 mg, 0,57 mmol), 0,5 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y polvo de Zn catalítico en 6 ml de MeOH se agitó rápidamente a TA. Después de 1,5 horas, se añadieron más NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y polvo de Zn catalítico varias veces para impulsar a que la reacción se completara. Después de 20 horas, la reacción se calentó a 55 °C durante 6 horas, luego se agitó a TA. La reacción se filtró usando Celite y los sólidos se aclararon con MeOH, el filtrado se evaporó y se trató con un tratamiento acuoso usando EtOAc y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró con EtOAc/hexano para dar 20 94 mg de un sólido amarillo tenue. Luego el lote de filtrado y los 94 mg de sólido se cromatografiaron por separado, eluyendo con hexano/acetona, y se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (96 mg, 72%).

<sup>1</sup>H RMN (Acetona-d<sub>6</sub>) δ: 7,72 (br. s., 2H), 7,13 - 7,20 (m, 1 H), 6,75 - 6,80 (m, 2H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,28 (br. s., 1 H), 5,46 (br. s., 1 H), 4,87 (br. s., 2H)

## 25 Ejemplo 63 (Referencia)

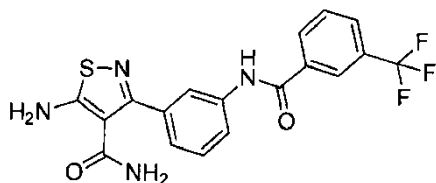


## 5-Amino-3-[3-(hidroxiamino)fenil]isotiazol-4-carboxamida

30 Una mezcla de 5-amino-3-(3-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,19 mmol) y óxido de platino (20 mg, 0,088 mmol) en 5 ml de MeOH se hidrogenó bajo 60 PSI de hidrógeno. Después de 5 horas se añadió una cantidad catalítica adicional y la reacción continuó por 67 horas. La mezcla de reacción se filtró usando Celite y el lecho de filtro se enjuagó con 40% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. El filtrado se evaporó para dar 32 mg de un sólido amarillo. Luego se sometieron a cromatografía 22 mg de este material eluyendo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (10,2 mg).

35 <sup>1</sup>H RMN (DSMO-d<sub>6</sub>) δ: 8,42 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,67 (s, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,15 (br. s., 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 5,64 (br. s., 1 H)

## Ejemplo 64 (Referencia)

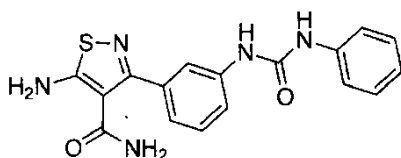


## 5-Amino-3-(3-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil)isotiazol-4-carboxamida

5 A una mezcla de 5-amino-3-(3-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida (13 mg, 0,056 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,029 ml, 0,17 mmol) en 1,0 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,008 ml, 0,056 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió más cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,0015 ml), luego nuevamente a las 2 horas (0,002 ml) y a las 3 horas (0,0015 ml). Después de 4 horas, la reacción se evaporó y luego se trató hasta un tratamiento de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y EtOAc para proveer un sólido amarillo ligero. El sólido precipitó a partir de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (16 mg, 68%).

<sup>1</sup>H RMN (Acetona-d<sub>6</sub>) δ: 9,93 (br. s., 1 H), 8,29 - 8,36 (m, 2H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 7,98 - 8,00 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,76 - 7,83 (m, 1 H), 7,68 (br. s., 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H)

## Ejemplo 65 (Referencia)

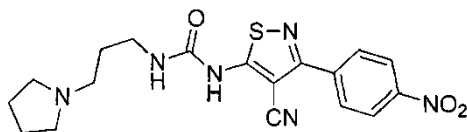


## 15 5-Amino-3-{3-[(anilino)carbonil]amino}fenil)isotiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 5-amino-3-(3-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida (21 mg, 0,090 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,23 mmol) e isocianato de fenilo (0,014 ml, 0,13 mmol) en 1,0 ml de dioxano se sometió a reacción a TA durante 1 hora. El precipitado se filtró y aclaró con 30% EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 96%).

20 <sup>1</sup>H RMN (DSMO-d<sub>6</sub>) δ: 8,81 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,58 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (br. s., 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 1H), 5,88 (br. s., 1H)

## Preparación 18



## 25 1-[4-Ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]-3-(3-pirrolidin-1-il)propil)urea

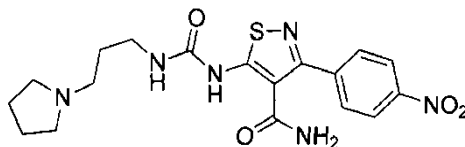
Se añadió carbonildiimidazol (24,7 g, 0,152 mol) a una disolución de 3-pirrolidin-1-il-propilamina (19,5 g, 0,152 mol) en dimetilformamida (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

30 Se añadió carbonato de potasio (35,0 g, 0,25 mol) a una disolución de 5-amino-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo (25,0 g, 0,101 mol) en dimetilformamida (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla anterior se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, luego se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (10% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (34,0 g, 85%).

35



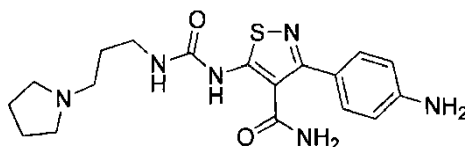
Ejemplo 66 (Referencia)



3-(4-Nitrofenil)-5-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonyl)amino)isotiazol-4-carboxamida

- 5 Se añadió 1-[4-ciano-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il]-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)urea (36,0 g) en porciones a ácido sulfúrico concentrado (180,0 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión resultante se calentó a 45 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (2000 ml), se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se tornó básica usando hidróxido de amonio, se filtró, el sólido se lavó con agua, luego se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (34,0 g, 90%).

10 Ejemplo 67 (Referencia)

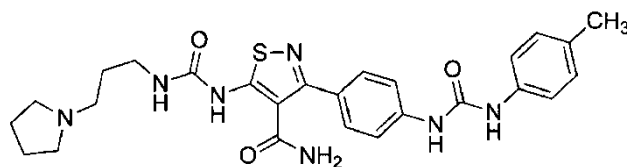


3-(4-Aminofenil)-5-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonyl)amino)isotiazol-4-carboxamida

- 15 3-(4-nitrofenil)-5-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonyl)amino)isotiazol-4-carboxamida (16,0 g,) y paladio al 10% sobre carbono (6 g) en tetrahidrofurano (1500 ml) se hidrogenaron a 80 psi en 24 horas en una bomba de metal. Se filtró el catalizador en celite y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino que se agitó en éter (200 ml) y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13,8 g, 93%).

EM-IES: Calc. para  $C_{18}H_{25}N_6O_2S$  (M + H)<sup>+</sup>: 389, encontrado: 389.1

Ejemplo 68 (Referencia)

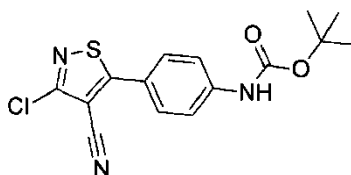


- 20 3-[4-(((4-Metilfenil)amino)carbonyl)amino)fenil]-5-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonyl)amino)isotiazol-4-carboxamida

- 25 Se añadió isocianato de para-tolilo (4,5 g 0,0339 mol) a una disolución de 3-(4-aminofenil)-5-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonyl)amino)isotiazol-4-carboxamida (12,0 g, 0,0308 mol), diisopropiletilamina (6,0 g, 0,046 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano (300 ml) y dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente en 20 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino que se agitó en una mezcla de tetrahidrofurano al 20% y acetato de etilo (200 ml), el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15,8 g, 98%).

EM-IES: Calc. para  $C_{26}H_{32}N_7O_3$  (M + H)<sup>+</sup>: 522, encontrado: 522,2

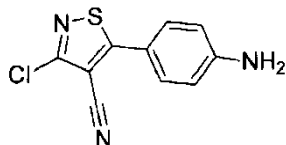
30 Preparación 19



## [4-(3-Cloro-4-cianoisotiazol-5-il)fenil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 3,5-dicloroisotiazol-4-carbonitrilo (5,37 g, 30 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (14,22 g, 60 mmol), fluoruro de potasio (6,11 g, 105 mmol), 18-corona-6 (3,96 g, 15 mmol) y acetato de paladio (337 mg, 1,5 mmol) en tolueno (250 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice ultrarrápida, se eluyó con 5-15% EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (8,55 g, 85%).

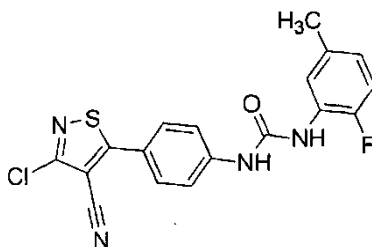
## Preparación 20



## 3-(4-Amino-fenil)-5-cloro-isotiazol-4-carbonitrilo

Una disolución de [4-(3-cloro-4-cianoisotiazol-5-il)fenil]carbamato de terc-butilo (4,76 g, 13,38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se trató con 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se diluyó con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto se aclaró con Et<sub>2</sub>O/hexanos y se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante (3,15 g, 94%).

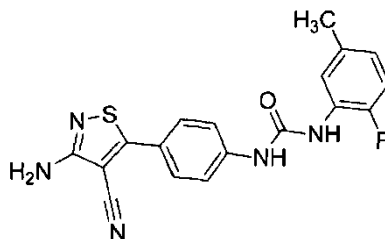
## Preparación 21



## 1-[4-(5-Cloro-4-ciano-isotiazol-3-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea

Una disolución de 3-(4-amino-fenil)-5-cloro-isotiazol-4-carbonitrilo (4,565 g, 19,4 mmol) e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (5,85 g, 38,7 mmol) en 100 ml de THF seco se calentó a reflujo durante la noche. La TLC indicó la presencia de una cantidad considerable de material de partida. Se añadieron 2 g más de isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo, y la reacción continuó durante otras 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el THF al vacío y el sólido resultante se agitó en 200 ml de Et<sub>2</sub>O durante 1 h. El producto se recogió por filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo ligero (6,78 g, 90%).

## Preparación 22

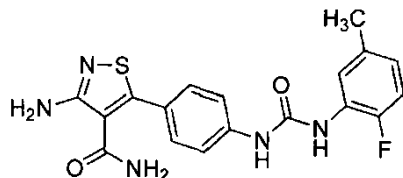


## 1-(4-(3-Amino-4-cianoisotiazol-5-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea,

Una suspensión de 1-(4-(4-ciano-3-[(2,4-dimethoxibenzil)amino]isotiazol-5-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (593 mg, 1,15 mmol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con 1,5 ml de ácido trifluoroacético. Se disolvió el sólido y la reacción se tornó amarilla y luego roja. La TLC indicó que la reacción se había completado en <30 min. Se añadió disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se redisolvió en 100 ml de EtOAc. La impureza insoluble se filtró a través de celite y

se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido color crema (398 mg, 94%).

## Ejemplo 69

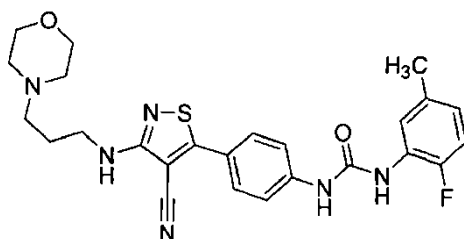


## 5 3-Amino-5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida

A una mezcla de 1-[4-(3-amino-4-cianoisotiazol-5-il)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (10,2 mg, 0,028 mmol) en 0,8 ml de EtOH a TA se le añadieron 15 gotas de NaOH acuoso 1,0 M, 7 gotas de peróxido de hidrógeno al 30%, y la reacción se agitó a TA durante 30 min, luego se calentó a 60 °C. Después de 2,5 horas, se efectuó un tratamiento de HCl acuoso (dilución) y EtOAc para dar un sólido amarillo ligero. A este material se le añadió un lote impuro de otra reacción, y los lotes combinados se trituraron con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (26 mg, 93% de rendimiento combinado).

<sup>1</sup>H RMN (DSMO-d6) δ: 9,32 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 2H), 7,49 (br. s., 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 1 H), 6,21 (s, 2H), 2,28 (s, 3H)

## Preparación 23



15

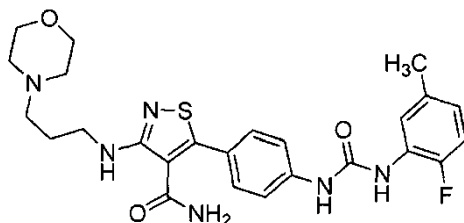
## 1-(4-{4-Ciano-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]isotiazol-5-il}fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una mezcla de 1-[4-(3-cloro-4-cianoisotiazol-5-il)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (50 mg, 0,13 mmol) y 0,2 ml de 3-morfolinopropilamina se calentó a 70 °C durante 18 horas. Luego se efectuó un tratamiento de una mezcla acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/salmuera y EtOAc, y el material resultante se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH. El sólido resultante se trituró luego con una mezcla 1:1/ CHCl<sub>3</sub>/hexano que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (10 mg, 16%).

20

<sup>1</sup>H RMN (Acetona-d6) δ: 8,88 (s, 1 H), 8,13 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,73 - 7,80 (m, 4H), 7,10 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 11,4, 8,5 Hz, 1 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 3,69 - 3,74 (m, 4H), 3,49 - 3,57 (m, 2H), 2,50 - 2,55 (m, 2H), 2,46 (br. s., 4H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (quin, J = 6,2 Hz, 2H)

## 25 Ejemplo 70



## 5-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]isotiazol-4-carboxamida

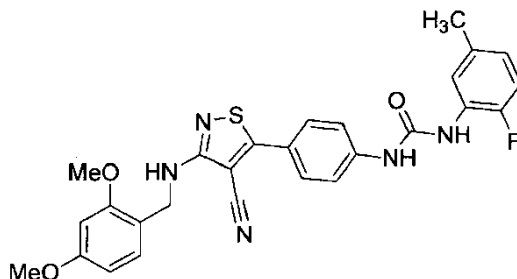
A una disolución de 1-(4-{4-ciano-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]isotiazol-5-il}fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (5 mg, 0,011 mmol) en 0,8 ml de DMSO a TA se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> catalítico, 1 gota de peróxido de hidrógeno al 30%, y la reacción se agitó a TA durante 30 min. La reacción se añadió a una disolución de salmuera diluida y el precipitante se filtró y enjuagó con agua, luego 20% EtOAc/hexano. El producto se lavó a partir de papel de filtro usando 15% MeOH/CHCl<sub>3</sub> y luego se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg, 85%).

30

<sup>1</sup>H RMN (Acetona-d6) δ: 8,80 (s, 1 H), 8,13 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,39 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 11,4, 8,2 Hz, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,68 (br. s., 1 H),

6,10 (br. s., 1 H), 3,63 - 3,67 (m, 4H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 2,38 - 2,47 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,82 (quin, J = 6,7 Hz, 2H)

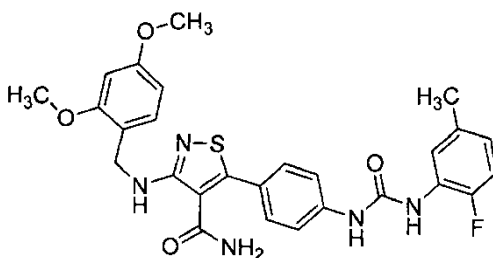
## Preparación 24



## 5 1-(4-{4-Ciano-3-[(2,4-dimethoxybenzil)amino]isotiazol-5-il}fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una suspensión de 1-[4-(5-Cloro-4-ciano-isotiazol-3-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea (véase Preparación 21 anterior; 4,3 g, 11,1 mmol) en 15 ml de 2,4-dimetoxibencilamina se calentó hasta 73 °C durante 24 h. La reacción se tornó clara después de ~3h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con 300 ml de DCM y se lavó dos veces con disolución al 10% de HCl, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> saturado dos veces y luego salmuera. La disolución orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice ultrarrápida con 2-5% MTBE en DCM/hexanos (2:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ligero (1,19 g, 21%).

## Ejemplo 71



## 15 3-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]-5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida

A una disolución de 1-(4-{4-ciano-3-[(2,4-dimethoxybenzil)amino]isotiazol-5-il}fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (26 mg, 0,050 mmol) en 0,8 ml de DMSO a TA se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> catalítico, 5 gotas de peróxido de hidrógeno al 30%, y la reacción se agitó a TA durante 30 min. La reacción se añadió a una disolución de salmuera diluida y el precipitante se filtró y aclaró con agua, luego 30% EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (24 mg, 91%).

<sup>1</sup>H RMN (DSMO-d<sub>6</sub>) δ: 9,31 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 11,4, 8,2 Hz, 1 H), 6,95 (br. s., 1 H), 6,88 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,78 - 6,85 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,47 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)

25 Los datos biológicos para los compuestos de la presente invención se generaron mediante el uso de los siguientes ensayos.

## Ensayo de cinasa VEGFR2

Se efectuaron ensayos bioquímicos de cinasa KDR en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas toda la noche con 75 µg/pocillo de poly-Glu-Tyr (4:1) en disolución salina tamponada con fosfato (OBS) 10 mM, pH 7,4. Las placas recubiertas se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS + 0,05% Tween-20 (PBS-T), se bloquearon por incubación con PBS que contenía 1% BSA, luego se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS-T antes de comenzar la reacción. Las reacciones se llevaron a cabo en volúmenes de reacción de 100 µl que contenían 2,7 µM ATP en tampón de cinasa (tampón Hepes 50mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 20mM, MnCl<sub>2</sub> 0,1 mM y Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,2 mM). Los compuestos de ensayo se reconstituyeron en 100% DMSO y se añadieron a la reacción para dar una concentración de DMSO final de 5%. Las reacciones se iniciaron con la adición de 20 µl por pocillo de tampón de cinasa que contenía 200-300 ng de proteína KDR de dominio citoplásmico purificada (BPS Bioscience, San Diego, CA). Después de una incubación de 15 minutos a 30° C., las reacciones se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS-T. Se añadieron a los pocillos 100 µl de un conjugado de anticuerpo anti-fosfotirosina monoclonal-peroxidasa diluido 1:10,000 en PBS-T durante 30 minutos. Después de un lavado de 2 ml por pocillo con PBS-Tween-20, se añadieron 100 µl de dihidrocloruro de O-

fenilendiamina en tampón de fosfato-citrato, que contenía peróxido de hidrógeno y urea, a los pocillos durante 7-10 minutos como sustrato colorimétrico para la peroxidasa. La reacción finalizó por adición de 100 µl de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2,5N a cada pocillo y se leyó usando una lectora de microplacas ELISA configurada a 492 nm. Se calcularon los valores CI<sub>50</sub> para la inhibición del compuesto directamente de los gráficos de densidad óptica (unidades arbitrarias) frente a la concentración de compuesto que le sigue a la sustracción de valores testigo.

#### Ensayo celular de VEGFR2

Se usó tecnología FLIPR automatizada (lectora de placa de imágenes fluorométricas) para valorar si los inhibidores de VEGF inducían incrementos en los niveles de calcio intracelular en células endoteliales cargadas con tinte fluorescente. Se sembraron HUVEC (células endoteliales de vena umbilical humana) (Clonetics) en placas de 384 pocillos con paredes negras recubiertas con fibronectina durante la noche @ 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Las células se cargaron con el indicador de calcio Fluo-4 por 45 minutos a 37°C. Las células se lavaron 2 veces (E1x405, Biotek Instruments) para eliminar el tinte extracelular. Para valoración, las células se pre-incubaron con los agentes de prueba durante 30 minutos, en una sola concentración (10 uM) o a concentraciones que oscilan entre 0,0001 y 10,0 uM seguidas de estimulación con VEGF<sub>165</sub> (10 ng/ml). Los cambios en fluorescencia a 516 nm se midieron simultáneamente en los 384 pocillos usando una cámara CCD enfriada. Los datos se generaron determinando los niveles de fluorescencia máx-mín para muestras no estimuladas, estimuladas y tratadas con el fármaco. Los valores CI<sub>50</sub> para los compuestos de ensayo se calcularon a partir del % de inhibición de respuestas estimuladas con VEGF en ausencia de inhibidor.

#### Ensayo de cinasa PDGFRβ

Se efectuaron ensayos bioquímicos de cinasa PDGFRβ en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas toda la noche con 75 µg de poly-Glu-Tyr (4:1) en disolución salina tamponada con fosfato (OBS) 10 mM, pH 7,4. Las placas recubiertas se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS + 0,05% Tween-20 (PBS-T), se bloquearon por incubación con PBS que contenía 1% BSA, luego se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS-T antes de comenzar la reacción. Las reacciones se llevaron a cabo en volúmenes de reacción de 100 µl que contenían 36 µM ATP en tampón de cinasa (tampón Hepes 50mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, MnCl<sub>2</sub> 0,1 mM y Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,2 mM). Los compuestos de ensayo se reconstituyeron en 100% DMSO y se añadieron a la reacción para dar una concentración de DMSO final de 5%. Las reacciones se iniciaron con la adición de 20 µl por pocillo de tampón de cinasa que contenía 200-300 ng de proteína PDGFR-b de dominio citoplásmico purificada (Millipore). Después de una incubación de 60 minutos a 30° C., las reacciones se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS-T. Se añadieron a los pocillos 100 µl de un conjugado de anticuerpo anti-fosfotirosina monoclonal-peroxidasa diluido 1:10,000 en PBS-T durante 30 minutos. Después de un lavado de 2 ml por pocillo con PBS-Tween-20, se añadieron 100 µl de dihidrocloruro de O-fenilendiamina en tampón de fosfato-citrato, que contenía peróxido de hidrógeno y urea, a los pocillos durante 7-10 minutos como sustrato colorimétrico para la peroxidasa. La reacción finalizó por adición de 100 µl de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2,5N a cada pocillo y se leyó usando una lectora de microplacas ELISA configurada a 492 nm. Se calcularon los valores CI<sub>50</sub> para la inhibición del compuesto directamente de los gráficos de densidad óptica (unidades arbitrarias) frente a la concentración de compuesto que le sigue a la sustracción de valores testigo.

#### Ensayo celular de PDGFRβ

Se usó tecnología FLIPR automatizada (lectora de placa de imágenes fluorométricas) para valorar inhibidores de incrementos inducidos por PDGF en los niveles de calcio intracelular en células endoteliales cargadas con tinte fluorescente. Se sembraron NHDF-Ad (fibroblastos dérmicos humanos normales, adultos; Lonza) en placas de 384 pocillos con paredes negras recubiertas con fibronectina durante la noche @ 37°C/5%CO<sub>2</sub>. Las células se cargaron con el indicador de calcio Fluo-4 por 45 minutos a 37°C. Las células se lavaron 2 veces (E1x405, Biotek Instruments) para eliminar el tinte extracelular. Para valoración, las células se pre-incubaron con los agentes de prueba durante 30 minutos, en una sola concentración (10 uM) o a concentraciones que oscilan entre 0,0001 y 10,0 uM seguidas de estimulación con PDGF-BB (30 ng/ml). Los cambios en fluorescencia a 516 nm se midieron simultáneamente en los 384 pocillos usando una cámara CCD enfriada. Los datos se generaron determinando los niveles de fluorescencia máx-mín para muestras no estimuladas, estimuladas y tratadas con el fármaco. Los valores CI<sub>50</sub> para los compuestos de ensayo se calcularon a partir del % de inhibición de respuestas estimuladas con PDGF-BB en ausencia de inhibidor.

Los resultados biológicos para los distintos compuestos se exponen en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos por la presente invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, p. ej., carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas se pueden utilizar como presentaciones sólidas adecuadas para administración oral. Los ejemplos de vehículos y métodos farmacéuticamente aceptables de fabricación para diversas composiciones se pueden hallar en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, se pueden mencionar disoluciones con agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificadores para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir disoluciones para administración intranasal.

- 5 Las preparaciones en aerosol para inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden ser en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como gas comprimido inerte, p. ej., nitrógeno.

10 También se incluyen las presentaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, poco después del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por la ruta transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio, de la manera convencional de la técnica para este propósito.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse por las vías oral, subcutánea, intravenosa, intratecal o algunas de sus combinaciones adecuadas.

Además de las presentaciones comunes expuestas anteriormente, los compuestos de la invención pueden también administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales como aquellos descritos en las patentes de EE. UU. núm. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200; 4.008.719; y 5.366.738.

- 20 Para uso en una composición para administración intravenosa, un intervalo de administración diaria adecuado para uso anti-inflamatorio, anti-aterosclerótico o anti-alérgico es entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 25 mg (preferiblemente entre 0,01 mg y aproximadamente 1 mg) de un compuesto de la presente invención por kg de peso corporal por día y para uso citoprotector entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg (preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg y lo más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg) de un compuesto de la presente invención por kg de peso corporal por día. Para el tratamiento de enfermedades del ojo, se pueden utilizar preparaciones oftálmicas para administración ocular que comprenden 0,001-1% en peso de disoluciones o suspensiones de los compuestos de la presente invención en una formulación oftálmica aceptable.

- 30 Preferiblemente, la preparación farmacéutica es una presentación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, p. ej., una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

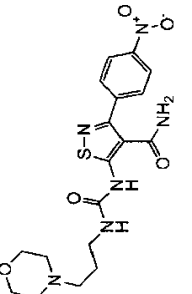
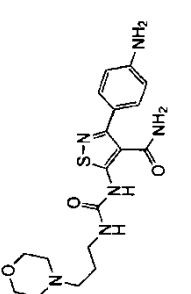
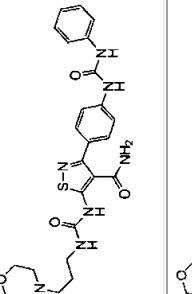
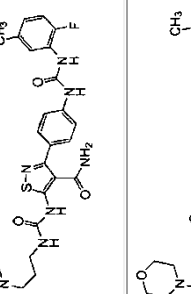
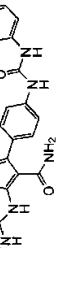
- 35 La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de la naturaleza de la gravedad de la afección que se ha de tratar y con el compuesto particular y su ruta de administración. También variará de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. Se ha de entender que una cantidad de dosis diaria específica puede ser simultáneamente una cantidad terapéuticamente eficaz, p. ej., para el tratamiento hasta una progresión lenta de una afección existente, y una cantidad profilácticamente eficaz, p. ej., para la prevención de una afección.

- 40 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de la preparación se puede variar o ajustar entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 500 mg. En una realización, la cantidad de compuesto activo en una preparación de dosis unitaria es entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 250 mg. En otra realización, la cantidad de compuesto activo en una preparación de dosis unitaria es entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg. En otra realización, la cantidad de compuesto activo en una preparación de dosis unitaria es entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 100 mg. En otra realización, la cantidad de compuesto activo en una preparación de dosis unitaria es entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 50 mg. Incluso en otra realización, la cantidad de compuesto activo en una preparación de dosis unitaria es entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 25 mg.

La dosis real empleada puede variará dependiendo de los requerimientos del paciente y de la gravedad de la afección que se esté tratando. La determinación del esquema de dosis correcto para una situación particular está dentro de la técnica. Para fines prácticos, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, según se requiera.

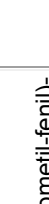
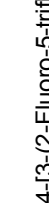


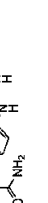
- 50 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables se regularán de acuerdo con el criterio del médico, quien tendrá en cuenta factores tales como la edad, la afección y la talla del paciente, así como también la gravedad de los síntomas que se estén tratando. Un esquema de administración diaria recomendada típico para administración oral puede oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/día y aproximadamente 2000 mg/día de los compuestos de la presente invención. En una realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 1 mg/día a 1000 mg/día. En otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 1 mg/día a 500 mg/día. En otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 100 mg/día a 500

- mg/día. En otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 1 mg/día a 250 mg/día. En otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 100 mg/día a 250 mg/día. Incluso en otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 1 mg/día a 100 mg/día. Incluso en otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 50 mg/día a 100 mg/día. Incluso en otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 1 mg/día a 50 mg/día. En otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 25 mg/día a 50 mg/día. Incluso en otra realización, un esquema de dosis diario para administración oral es de aproximadamente 1 mg/día a 25 mg/día. La dosis diaria se puede administrar en una sola dosis o se puede dividir en dos a cuatro dosis.
- 5
- 10 En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, e instrucciones para uso de dicho kit.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
Ejemplo (Referencia) 1		5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida	> 10000	> 10000	> 10000
Ejemplo (Referencia) 2		3-(4-aminofenil)-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida	3280	NT	> 10000
Ejemplo (Referencia) 3		3-{4-[(anilino)carbonil]amino}fenil}-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida	8	9	21
Ejemplo (Referencia) 4		3-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida	14	11	47
Ejemplo (Referencia) 5		3-[4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)isotiazol-4-carboxamida	3	3	10



(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
Ejemplo (Referencia) 6		amida del ácido 3-[4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil]-5-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxilico	6	13	24
Ejemplo (Referencia) 7		3-[4-({[(4-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]-5-({[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]carbonil}amino)isotiazol-4-carboxamida	8	7	12
Ejemplo (Referencia) 8		5-({[(3-metoxipropil)amino]carbonil}amino)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida	NT	NT	NT
Ejemplo (Referencia) 9		3-(4-aminofenil)-5-({[(3-metoxipropil)amino]carbonil}amino)isotiazol-4-carboxamida	4520	> 1000	> 10000
Ejemplo (Referencia) 10		3-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]-5-({[(3-metoxipropil)amino]carbonil}amino)isotiazol-4-carboxamida	39	NT	NT

(continuación)

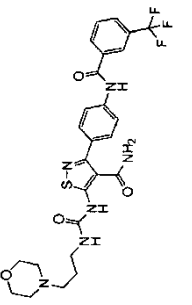
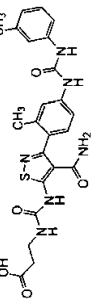
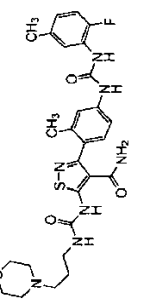
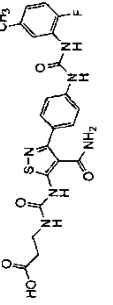
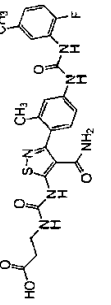
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (Cl <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (Cl <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (Cl <sub>50</sub> nM)
11 Ejemplo (Referencia)		5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)amino)-3-(4-{{3-(trifluorometil)benzoil}amino}fenil)isotiazol-4-carboxamida	4520	> 1000	> 1000
12 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-isotiazol-5-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT
13 Ejemplo (Referencia)		amida de ácido 3-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-5-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxilico	27	NT	NT
14 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-isotiazol-5-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT
15 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-metilfenil)-ureido]-2-metil-fenil}-isotiazol-5-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
16 Ejemplo (Referencia)		Amida de ácido 3-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-5-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT

(continuación)

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
17 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-(3-{4-carbamoil-3-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-5-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT
18 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-isotiazol-5-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT
19 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil]-isotiazol-5-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT

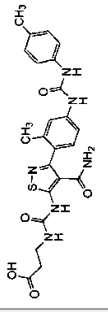
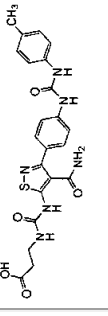
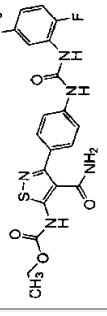
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
20 Ejemplo (Referencia)		Amida de ácido 3-[2-fenil-4-(3-fenil-ureido)-fenil]-5-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT
21 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-(3-{4-carbamoil-3-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-5-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT
22 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-(3-{4-carbamoil-3-[2-metil-4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-5-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT

(continuación)

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
23 Ejemplo (Referencia)		Amida de ácido 3-[2-metil-4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-5-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT

Tabla 1		Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
Ejemplo	Estructura				
24 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-(3-{4-carbamoyl-3-[2-metil-4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-5-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT
25 Ejemplo (Referencia)		Ácido 3-(3-{4-carbamoyl-3-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-5-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT
26 Ejemplo (Referencia)		{4-(Aminocarbonil)-3-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil]amino]carbonil]amino)fenil]i]sotiazol-5-il}ureido)-propiónico	50	NT	NT
NT = no ensayado					

Ejemplo número	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima de VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima de VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima de PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
Ejemplo 27		Amida de ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT
Ejemplo 28		Amida de ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT
Ejemplo 29		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT
Ejemplo 30		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT

Tabla 2

Ejemplo número	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
Ejemplo 31		Amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT

(continuación)

Tabla 2

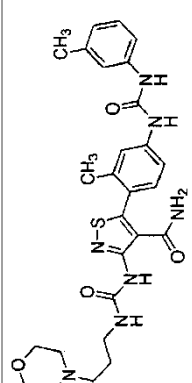
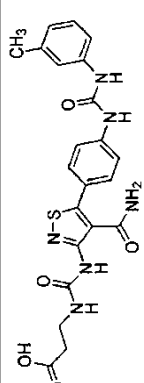
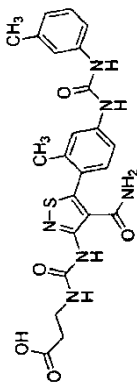
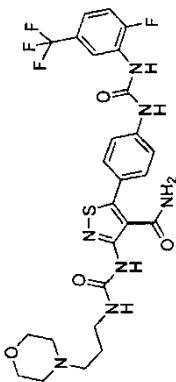
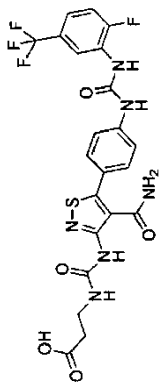
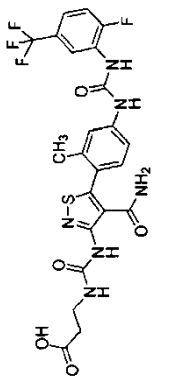
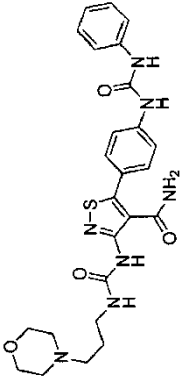
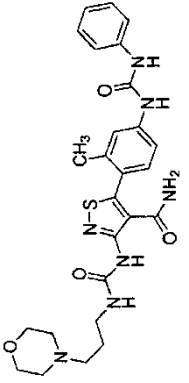
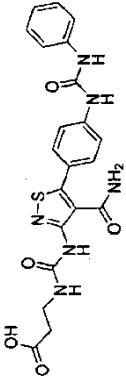
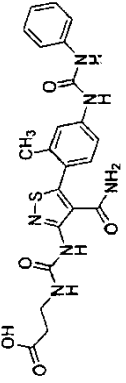
Ejemplo número	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
Ejemplo 32		Amida de ácido 5-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT
Ejemplo 33		Ácido isotiazol-3-il)-ureido)-propiónico 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT

Tabla 2		Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
Ejemplo número	Estructura				
Ejemplo 34		Ácido 3-(3-(4-carbamoi-5-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il)-ureido)-propiónico	NT	NT	NT
Ejemplo 35		Amida de ácido 5-(4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil)-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxilico	NT	NT	NT
Ejemplo 36		Ácido 3-[3-(4-carbamoi-5-(4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil)-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT

(continuación)

Tabla 2		Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
Ejemplo número	Estructura				



Tabla 2	Ejemplo número	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (C <sub>150</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (C <sub>150</sub> nM)
Ejemplo 37		Ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil]-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico	NT	NT	NT	
Ejemplo 38		Amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT	
Ejemplo 39		Amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT	
Ejemplo 40		Ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT	
Ejemplo 41		Ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[2-metil-4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT	

(continuación)


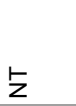

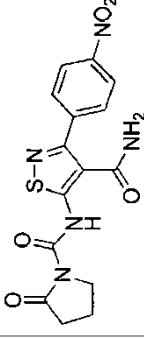
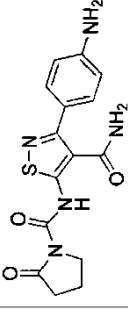
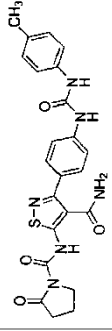
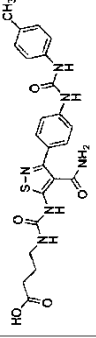
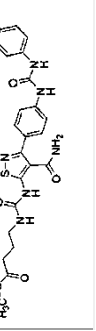
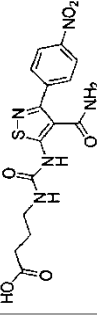
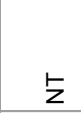
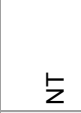

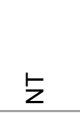

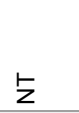

Tabla 2	Ejemplo número	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
Ejemplo 42		Amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico	NT	NT	NT	
Ejemplo 43		Ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[2-metil-4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT	
Ejemplo 44		Ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico	NT	NT	NT	
NT = no ensayado						

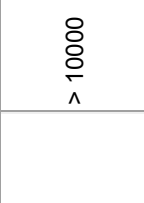




Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
45 (Referencia)		Amida de ácido 3-(4-nitro-fenil)-5-[(2-oxo-pirrolidina-1-carbonil)-amino]-isotiazol-4-carboxílico	> 10000	NT	NT
46 (Referencia)		3-(4-aminofenil)-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)carbonil]amino}isotiazol-4-carboxamida	NT	NT	NT
47 (Referencia)		3-[4-((4-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenil]-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)carbonil]amino}isotiazol-4-carboxamida	NT	NT	NT
48 (Referencia)		Ácido metilfenil}amino}carbonil]amino}fenil] 4-[[{(4-(aminocarbonil)-3-[4-((4-isotiazol-5-il)amino)carbonil]amino}butanoico	6	NT	10
49 (Referencia)		4-[[{(4-(aminocarbonil)-3-[4-((4-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenil] il}amino)carbonil]amino}butanoato de metilo	NT	NT	NT
50 (Referencia)		ácido 4-[[{(4-(aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)isotiazol-5-il}amino)carbonil]amino}butanoico	NT	NT	NT

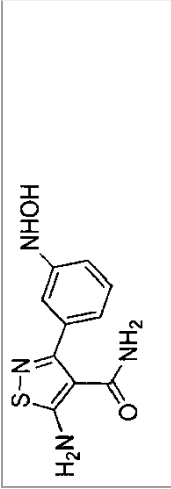
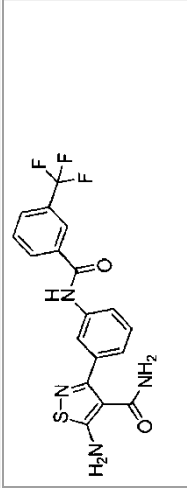
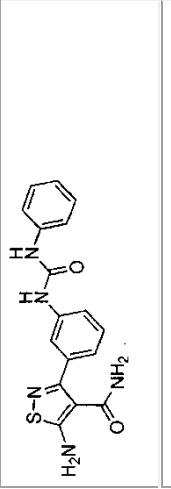
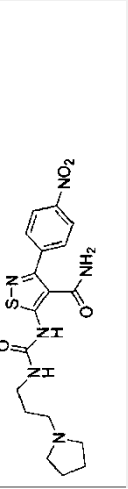
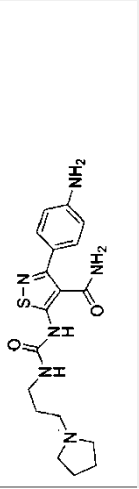
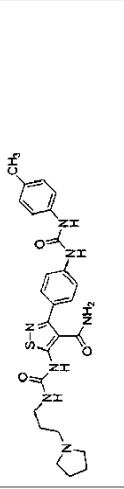
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
51 (Referencia)		4-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-aminofenil)]isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]butanoato de metilo	NT	NT	NT
52 (Referencia)		3-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)]isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propanoato de metilo	NT	NT	NT
53 (Referencia)		5-[[[3-hidroxi]propil]amino]carbonil]amino]propanoato de metilo	NT	NT	NT
54 (Referencia)		acetato de 3-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-nitrofenil)]isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propilo	NT	NT	NT
55 (Referencia)		acetato de 3-[[[4-(aminocarbonil)-3-(4-aminofenil)]isotiazol-5-il]amino]carbonil]amino]propilo	NT	NT	NT
56 (Referencia)		5-[[[3-hidroxi]propil]amino]carbonil]amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida	7	NT	13
57 (Referencia)		3-(4-aminofenil)-5-[[[3-hidroxi]propil]amino]carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida	2520	NT	NT



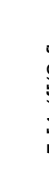
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
58 (Referencia)		5-amino-3-(4-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida	> 10000	NT	NT
59 (Referencia)		5-amino-3-[4-((4-metilfenil)amino)carbonil]amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida	176	NT	60
60 (Referencia)		5-amino-3-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida	24	NT	70
61 (Referencia)		5-amino-3-(3-nitrofenil)isotiazol-4-carboxamida	> 10000	NT	NT
62 (Referencia)		5-amino-3-(3-aminofenil)isotiazol-4-carboxamida	> 10000	NT	NT

(continuación)

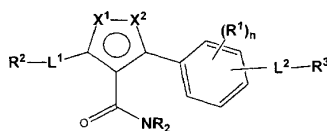
Ejemplo (Referencia)	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
63 (Referencia)		5-amino-3-[3-(hidroxiamino)fenil]isotiazol-4-carboxamida	1210	NT	NT
64 (Referencia)		5-amino-3-[3-((3-(trifluorometil)benzoyl)amino)fenil]isotiazol-4-carboxamida	1640	NT	844
65 (Referencia)		5-amino-3-[(3-(anilino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida	> 10000	NT	> 1000
66 (Referencia)		3-(4-nitrofenil)-5-(((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida	NT	NT	NT
67 (Referencia)		3-(4-aminofenil)-5-(((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida	> 1000	NT	NT
68 (Referencia)		3-[4-(((4-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenil]-5-(((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)carbonil]amino]isotiazol-4-carboxamida	10	NT	12

(continuación)

Tabla 3	Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Ensayo de enzima VEGFR2 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima VEGFR1 (CI <sub>50</sub> nM)	Ensayo de enzima PDGFRβ (CI <sub>50</sub> nM)
Ejemplo 69		3-amino-5-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenilij] sotiazol-4-carboxamida	12	NT	48	
Ejemplo 70		5-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenilij]-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sotiazol-4-carboxamida	27	NT	70	
Ejemplo 71		3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-5-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenilij] sotiazol-4-carboxamida	98	NT		
NT = no ensayado						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5  $X^1$  es N y  $X^2$  es S;

$L^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-N(R)-$ ,  $-N(R)-C(=O)-N(R)-$ ,  $-O-C(=O)-N(R)-$ ,  $-N(R)-C(=O)-$  y  $-C(=O)-N(R)-$ ;

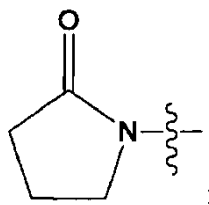
$L^2$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente,  $-N(R)-$ ,  $-N(R)-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N(R)-$  y  $-N(R)-C(=O)-N(R)-$ ;

10 cada R es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno y OR; o en donde dos grupos  $R^1$  adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de seis miembros o un heteroarilo de cinco o seis miembros;

n es 0, 1 o 2;

15  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en: a) H; b) alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en heterociclilo,  $-C(=O)OR$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$  y arilo; y c)



y

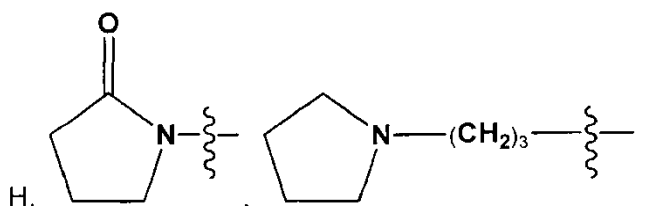
20  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo,  $-NO_2$ , arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$ .

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $L^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-N(H)-$ ,  $-N(H)-C(=O)-$ ,  $-N(H)-C(=O)-N(H)-$ ,  $-O-C(=O)-N(H)-$ ,  $-N(R)-C(=O)-$  y  $-C(=O)-N(R)-$ .

25 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $L^2$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente,  $-N(H)-$ ,  $-N(H)-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N(R)-$  y  $-N(H)-C(=O)-N(H)-$ .

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0 o 1.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en

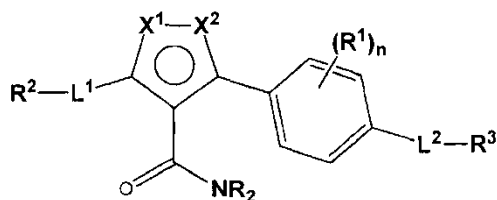




2,4-dimetoxibencilo, morfolinil-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, HO-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, HO-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- y etilo.

5 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -NO<sub>2</sub>, hidroxi y arilo no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro y trifluorometilo.

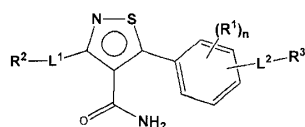
7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IA:



Fórmula IA

en donde n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son como se expone en la Fórmula I.

10 8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la Fórmula I se representa con la Fórmula IB:



Fórmula IB

en donde n es 0 o 1; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son como se expone para la Fórmula I.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde:

L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -N(H)-, -N(H)-C(=O)-N(H)- y -O-C(=O)-N(H)-;

15 L<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, -N(H)-, -N(H)-C(=O)- y -N(H)-C(=O)-N(H)-;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, morfolinil-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, HO-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- y etilo; y

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -NO<sub>2</sub> y arilo no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro y trifluorometilo.

20 10. El compuesto según la reivindicación 8 seleccionado del grupo que consiste en:

amida de ácido 5-[4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil]-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida de ácido 5-[4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil]-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-[4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil]-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;

25 ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-[4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil]-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;

amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico;

amida de ácido 5-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

ácido 3-(3-[4-carbamoil-5-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il)-ureido)-propiónico;

ácido 3-(3-[4-carbamoil-5-[2-metil-4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il)-ureido)-propiónico;

- amida de ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida de ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;
- ácido 3-[3-(4-carbamoil-5-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-2-metil-fenil}-isotiazol-3-il)-ureido]-propiónico;
- amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico;
- ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;
- ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[2-metil-4-(3-fenil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;
- 10 amida de ácido 3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-5-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida de ácido 5-[2-metil-4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida de ácido 3-(3-{4-Carbamoil-5-[2-metil-4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;
- ácido 3-(3-{4-carbamoil-5-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-isotiazol-3-il}-ureido)-propiónico;
- 3-amino-5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida;
- 15 5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]isotiazol-4-carboxamida; y
- 3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-5-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenil]isotiazol-4-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
11. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1- 10, para uso usar en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de las células mesangiales y enfermedades metabólicas.
- 25 13. Un compuesto para uso según la reivindicación 12, en el que el trastorno proliferativo de los vasos sanguíneos se selecciona del grupo que consiste en retinopatía diabética, degeneración macular acelerada, retinopatía de prematuridad, terigión, artritis y restenosis; el trastorno fibrótico se selecciona del grupo que consiste en cirrosis hepática y aterosclerosis; el trastorno proliferativo de las células mesangiales se selecciona del grupo que consiste en glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías. y las enfermedades metabólicas se seleccionan del grupo que consiste en psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización de heridas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.