

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 768**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 35/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 33/00** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2008 E 08806437 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2193133**

54 Título: **Imidazolotiadiazoles para su uso como inhibidores de proteína quinasa**

30 Prioridad:

**27.09.2007 EP 07381066**

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

**20.10.2015**

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE  
INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS CARLOS III  
(100.0%)  
C/ Melchor Fernández Almagro 3  
28029 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PEVARELLO, PAOLO;  
GARCÍA COLLAZO, ANA MARÍA y  
GARCÍA GARCÍA, ANA BELÉN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 548 768 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

Imidazolotriazolones para su uso como inhibidores de proteína quinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles farmacéuticamente, compuestos que son útiles como inhibidores de proteína quinasa (tales como PI3K y la familia de quinasa PIM). Los compuestos son de utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer. La invención también se refiere al uso de tales compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, y a las rutas sintéticas para su producción.

**Antecedentes de la invención**

15 El funcionamiento inadecuado de las proteína quinasa (PK) es el sello distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y los protooncogenes implicados en los cánceres humanos codifican las PK. El aumento de la actividad de las PK también está implicado en numerosas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgica. Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también desempeñan un papel principal en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

20 Para una referencia general del funcionamiento inadecuado o la desregulación de las PK véase, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465.

PIM-1 es el protooncogén activado por el virus de la leucemia murina (sitio de Integración del Provirus para el virus de la leucemia murina de Moloney - MoMuLV) que induce linfoma de linfocitos T [Cuyper, H.T., *et al.* Cell, 1984, 37, 141-150].

30 La activación del protooncogén produce una serina/treonina quinasa no transmembrana de 313 restos, que incluye un dominio de quinasa que consiste en 253 restos de aminoácido. Se conocen dos isoformas a través de iniciación alternativa (p44 y p33) [Saris, C.J.M. *et al.* EMBO J. 1991, 10, 655-664].

35 PIM-1, PIM-2 y PIM-3 fosforilan sustratos de proteína que son importantes en neogénesis y progreso de cáncer. Por ejemplo, PIM-1 fosforila, entre otros, p21, Bad, c-myc, Cdc 25A y eIF4B (véase, por ejemplo, Quian, K. C. *et al.*, J. Biol. Chem. 2005, 280(7), 6130-6137, y las referencias citadas en el mismo).

40 Se han descrito dos homólogos de PIM-1 [Baytel, D. Biochem. Biophys. Acta 1998, 1442, 274-285; Feldman, J. *et al.* J. Biol. Chem. 1998, 273, 16535,16543]. PIM-2 y PIM-3 son respectivamente un 58 % y un 69 % idénticos a PIM-1 a nivel de aminoácidos. PIM-1 se expresa principalmente en el timo, testículos, y células del sistema hematopoyético [Mikkers, H.; Nawijn, M.; Allen, J.; Brouwers, C.; Verhoeven, E.; Jonkers, J.; Berns, Mol. Cell. Biol. 2004, 24, 6104; Bachmann, M.; Moroy, T. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005, 37, 726-730. 6115]. La expresión de PIM-1 está inducida directamente por factores de transcripción STAT (Transductores y Activadores de la Señal de Transcripción), y la expresión de PIM-1 está inducida por numerosas rutas de señalización de citoquinas tales como interleuquinas (IL), factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF),  $\alpha$ - y  $\gamma$ -interferón, eritropoyetina, y prolactina [Wang, Z *et al.* J. Vet. Sci. 2001, 2, 167-179].

50 PIM-1 se ha visto implicado en el desarrollo de linfoma. La expresión inducida de PIM-1 y el protooncogén c-myc sinergizan para aumentar la incidencia de linfomagénesis [Breuer, M. *et al.* Nature 1989, 340, 61-63; van Lohuizen M. *et al.* Cell, 1991, 65, 737-752]. PIM-1 funciona en las rutas de señalización de citoquinas y se ha mostrado que desempeña un papel en el desarrollo de linfocitos T [Schmidt, T. *et al.* EMBO J. 1998, 17, 5349-5359; Jacobs, H. *et al.* JEM 1999, 190, 1059-1068]. La señalización a través de gp130, una subunidad común a los receptores de la familia de citoquinas IL-6, activa la transcripción del factor STAT3 y puede conducir a la proliferación de células hematopoyéticas [Hirano, T. *et al.* Oncogene 2000, 19, 2548-2556]. Un PIM-1 activo por quinasa parece ser esencial para la señal de proliferación de STAT3 mediada por gp130. En cooperación con c-myc, PIM-1 puede estimular la apoptosis y el progreso del ciclo celular mediado por STAT3 [Shirogane, T. *et al.*, immunity, 1999, 11, 709-719]. PIM-1 también parece ser necesario para el crecimiento estimulado por IL en mastocitos derivados de médula ósea [Domen, J. *et al.*, Blood, 1993, 82, 1445-1452] y la supervivencia de células FDCP1 después de retirada de IL-3 [Lilly, M. *et al.*, Oncogene, 1999, 18, 4022-4031].

65 Además, el control de la proliferación y la supervivencia celular mediante PIM-1 se puede efectuar por medio de la fosforilación de los bien establecidos reguladores del ciclo celular cdc25 [Mochizuki, T. *et al.*, J. Biol. Chem. 1999, 274, 18659-18666] y/o p21(Cip1/WAF1) [Wang Z. *et al.* Biochim. Biophys. Acta 2002, 1593, 45-55] o la fosforilación de la proteína de la heterocromatina 1, una molécula implicada en la estructura y la regulación transcripcional de la cromatina [Koike, N. *et al.*, FEBS Lett. 2000, 467, 17-21].

Los ratones que carecen de los tres genes PIM mostraron una disminución en la respuesta a factores de crecimiento hematopoyéticos y demostraron que las proteínas PIM se requieren para la proliferación eficaz de linfocitos T periféricos. En particular, se mostró que se requiere la función de PIM para una inducción eficaz del ciclo celular de los linfocitos T en respuesta a la señalización sinérgica del receptor de linfocitos T y la IL-2. Se han identificado un gran número de compañeros de interacción y sustratos de PIM-1, lo que sugiere un papel principal de PIM-1 en el control del ciclo celular, proliferación, así como en la supervivencia celular.

El potencial oncogénico de esta quinasa se ha demostrado en primer lugar en ratones transgénicos E $\mu$  PIM-1 en los que la sobreexpresión de PIM-1 se dirige al linaje de linfocitos B lo que conduce a la formación de tumores de linfocitos B [van Lohuizen, M. *et al.*; Cell 1989, 56, 673-682]. Posteriormente, se ha informado que PIM-1 se sobreexpresa en diversos cánceres de próstata, eritroleucemias, y otros tipos diversos de leucemias humanas [Roh, M. *et al.*; Cancer Res. 2003, 63, 8079-8084; Valdman, A. *et al.*; Prostate 2004, 60, 367-371].

Por ejemplo, la translocación cromosómica de PIM-1 conduce a la sobreexpresión de PIM-1 en linfoma difuso de células grandes [Akasaka, H. *et al.*; Cancer Res. 2000, 60, 2335-2341]. Además, se han informado diversas mutaciones con cambio de sentido en PIM-1 en linfomas del sistema nervioso y linfomas no Hodgkin inducidos por SIDA que probablemente afectan la actividad o la estabilidad de quinasa de PIM-1 [Pasqualucci, L. *et al.*, Nature 2001, 412, 341-346; Montesinos-Rongen, M. *et al.*, Blood 2004, 103, 1869-1875; Gaidano, G. *et al.*, Blood 2003, 102, 1833-184]. De ese modo, la fuerte unión entre los datos de sobreexpresión informados y la aparición de mutaciones de PIM-1 en cáncer sugiere un papel dominante de PIM-1 en la tumorigénesis.

Se han descrito varias proteína quinasas distintas en la bibliografía, en las que la actividad y/o actividad elevada de tales proteína quinasas se ha visto implicada en enfermedades tales como cáncer, de una manera similar a PIM-1, PIM-2 y PIM-3. Tales proteína quinasas incluyen PI3-K, CDK-2, SRC y GSK-3.

Existe una necesidad constante de proporcionar inhibidores alternativos y/o más eficaces de proteína quinasas, y particularmente inhibidores de CDK-2, SRC, GSK-3, PI3-K, PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3. Se espera que tales moduladores ofrezcan enfoques alternativos y/o mejorados para el control de afecciones médicas asociadas con actividad y/o actividad elevada de proteína quinasas CDK-2, SRC, GSK-3, PI3-K, PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3.

La enumeración o la discusión en la presente memoria descriptiva de un documento publicado de forma aparente anteriormente no se debería tomar necesariamente como el reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

El documento de solicitud de patente internacional WO 2007/064797 desvela diversos compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer. Sin embargo, no existe ninguna mención en ese documento a imidazotiadiazoles.

Los documentos de solicitud de patente de Estados Unidos US 2007/0049591 y US 2007/0093490 y de solicitud de patente internacional WO 2004/058769 desvelan diversos compuestos que pueden ser útiles como inhibidores de quinasa. Además, el documento de solicitud de patente internacional WO 2007/0136736 desvela diversos compuestos que pueden ser útiles como inhibidores de Lck. Sin embargo, todos estos documentos solo mencionan compuestos en los que la estructura anular central es un sistema de anillos 6,5.

El documento de solicitud de patente internacional WO 2004/111060 desvela diversos imidazotiadiazoles que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Sin embargo, este documento se refiere principalmente a imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazoles 6-aril sustituidos, sustituidos en la posición 2 con un grupo conector de azufre (o un derivado oxidado del mismo). Además, el documento de solicitud de patente internacional WO 03/051890 también desvela diversos imidazotiadiazoles, que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Sin embargo, este documento se refiere principalmente a imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazoles 6-aril sustituidos, sustituidos en la posición 2 con un grupo sulfonamida.

El artículo de la publicación European Journal of Medicinal Chemistry (2003), 38(7-8), 781-786 de Terzioglu *et al.* desvela diversos compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer. Sin embargo, este documento solo desvela compuestos que contienen un resto carbohidrazida.

El artículo de la publicación italiana Arzneimittel-Forschung (2000), 50(6), 550-553 de Andreani *et al.* desvela diversos compuestos que incluyen imidazotiadiazoles específicos. Sin embargo, no existe ninguna mención en este artículo de publicación de que los compuestos desvelados en el mismo puedan ser útiles como inhibidores de proteína quinasa.

El documento de solicitud de patente internacional WO 97/11075 desvela diversos compuestos imidazotiadiazoles como herbicidas. Sin embargo, no existe ninguna divulgación de que tales compuestos puedan ser útiles como compuestos farmacéuticos, por ejemplo en el tratamiento de cáncer.

El documento de publicación de patente europea EP 662 477 y el artículo de la publicación Journal of the Indian Chemical Society (1979), 56(7), 716-17 de Joshi *et al.*, desvelan ambos diversos compuestos heterocíclicos,

incluyendo compuestos de imidazolotiadiazol específicos, que pueden ser activos como fungicidas. Sin embargo, no existe ninguna divulgación en ninguno de estos documentos de que los compuestos desvelados en los mismos puedan ser útiles como inhibidores de proteína quinasa.

- 5 El artículo de la publicación italiana Farmaco, Edizione Scientifica (1985), 40(3), 190-9 de Abignente *et al.* y el documento de solicitud de patente europea EP 41215 desvelan ambos diversos imidazolotiadiazoles, que pueden haber sometido a ensayo sus propiedades medicinales con fines de investigación.

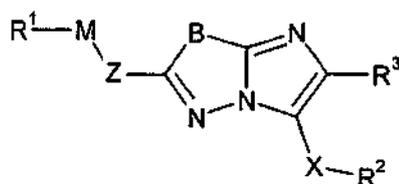
10 También se han desvelado diversos imidazolotiadiazoles en Journal of the Indian Chemical Society (1982), 59(10), 1170-3 como fungicidas y/o bactericidas potenciales.

El documento de Patente WO 2007/118318 se publicó el 25 de octubre de 2007 y se titula "Uso de compuestos de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida para tratar dolor neuropático".

- 15 También se han desvelado diversos imidazolotiadiazoles distintos en la base de datos del registro CAS, pero a cuyos compuestos no se ha atribuido aparentemente ningún uso.

### Divulgación de la invención

- 20 De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. Los inventores también desvelan un compuesto de fórmula I,



I

- 25 en la que:

B representa -S-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-;

- 30 Z representa un enlace directo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-S(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CO-NH- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-N(R<sup>a</sup>)-;

n representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, 0, 1 o 2;

n1 representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, 1 o 2;

- 35 M representa un enlace directo o alquileo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup> o -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>;

- 40 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, -CN, -CO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1-8</sub> (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>1</sup>), cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup>, respectivamente) arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>3</sup> y B<sup>4</sup>, respectivamente);

- 45 X representa un enlace directo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>d</sup>)-, -S(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>d</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-CO-NH- o alquileo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>2</sup>;

m representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, 0, 1 o 2;

- 50 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halo, -CO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1-8</sub> (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>3</sup>) o -T-Q;

- 55 T representa un enlace directo o un grupo conector alquileo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>4</sup>;

Q representa cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>5</sup> y B<sup>6</sup>, respectivamente), arilo o heteroarilo (estando los dos

últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>7</sup> y B<sup>8</sup>, respectivamente);

pero en la que:

- 5
- (i) cuando X representa un enlace directo, entonces R<sup>2</sup> no representa hidrógeno o halo; y
  - (ii) cuando Z y M representan ambos enlaces directos, entonces R<sup>1</sup> no representa hidrógeno; y
  - (iii) cuando cualquiera de Z y M representa enlaces directos, entonces R<sup>1</sup> no representa halo;

10 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan independientemente halo, -OR<sup>e</sup>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>e</sup>)-C(O)-R<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>e</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> y/o fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo y/o -OR<sup>e</sup>);

15 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, B<sup>4</sup>, B<sup>5</sup>, B<sup>6</sup>, B<sup>7</sup> y B<sup>8</sup> representan independientemente halo, -OR<sup>e</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>e</sup>)-C(O)-R<sup>e</sup>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> y/o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR<sup>e</sup> y -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; o, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>5</sup> y B<sup>6</sup> pueden representar alternativa e independientemente =O;

20 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halo, -R<sup>f</sup>, -OR<sup>f</sup>, -SR<sup>f</sup>, ciano o -N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan en el presente documento, hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo o alquilo C<sub>1-3</sub>) y/o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR<sup>h</sup> y -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>;

25 R<sup>h</sup> representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo,

o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando B representa -S-:

- 30
- (a) X representa un enlace directo, R<sup>2</sup> representa fenilo sin sustituir, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, M representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> representa bromo, entonces Z no representa -S-;
  - (b) Z, M y X representan enlaces directos, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan -CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no representa metilo sustituido con -OH;
  - (c) Z y M representan ambos un enlace directo, entonces:

(I) R<sup>2</sup> no representa 1,2,4-triazol-3-ilo sin sustituir cuando X representa -S- o -SO<sub>2</sub>-:

- 40
- (A) R<sup>1</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>; o
  - (B) R<sup>1</sup> representa -CH<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o Cl; o

(II) R<sup>2</sup> no representa 1,2,4-triazol-3-ilo sustituido en la posición 1 con -C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> cuando X representa -SO<sub>2</sub>-:

- 45
- (A) R<sup>1</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>,
  - (B) R<sup>1</sup> representa -CH<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup> representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o Cl;

(d) Z y M representan enlaces directos, R<sup>3</sup> representa -CH<sub>3</sub>, entonces:

- 50
- (I) cuando R<sup>1</sup> representa 4-metoxifenilo, -X-R<sup>2</sup> no representa -CH<sub>2</sub>-C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(=C(H)-OCH<sub>3</sub>)-C(O)-NHCH<sub>3</sub>, -C(=C(H)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-C(O)-OCH<sub>3</sub> o -C(=C(H)-OCH<sub>3</sub>)-C(O)-OCH<sub>3</sub>;
  - (II) cuando R<sup>1</sup> representa *tert*-butilo, -X-R<sup>2</sup> no representa -C(=C(H)-OCH<sub>3</sub>)-C(O)-OCH<sub>3</sub>;

(e) Z y M representan enlaces directos, R<sup>1</sup> representa -CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, entonces R<sup>2</sup> no representa fenilo sin sustituir cuando X representa un enlace directo;

(f) Z, M y X representan enlaces directos, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan -CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no representa -CO<sub>2</sub>H (o un éster de etilo del mismo);

(g) Z, y M representan enlaces directos, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan *tert*-butilo, entonces R<sup>2</sup> no representa hidrógeno cuando X representa -NH-;

(h) Z, M y X representan enlaces directos, R<sup>3</sup> representa H, entonces:

(I) cuando R<sup>1</sup> representa 4-clorofenilo o fenilo sin sustituir, entonces R<sup>2</sup> no representa fenilo sin sustituir o 4-clorofenilo;

(II) cuando R<sup>1</sup> representa 4-metoxifenilo, entonces R<sup>2</sup> no representa 4-clorofenilo o fenilo sin sustituir;

65

(i) Z y M representan enlaces directos,  $R^1$  representa  $-CH_3$ , X representa  $-CH=CH-$  (es decir etenileno) y  $R^2$  representa  $-CO_2H$ , entonces  $R^3$  no representa *terc*-butilo o metilo;

(j) Z, M y X representan enlaces directos,  $R^3$  representa H, entonces:

- 5 (I)  $R^2$  no representa 4-fluoro-1-naftilo cuando  $R^1$  representa pentilo, butilo o isopropilo;  
 (II)  $R^2$  no representa 3-cloro-4-fluoro-1-naftilo cuando  $R^1$  representa pentilo, metilo o etilo;  
 (III)  $R^2$  no representa 3-metil-4-fluoro-1-naftilo cuando  $R^1$  representa pentilo, metilo, etilo o n-propilo;  
 (IV)  $R^2$  no representa 2-metil-4-fluoro-1-naftilo cuando  $R^1$  representa trifluorometilo;

10 (k) X y M representan enlaces directos,  $R^2$  representa metilo,  $R^3$  representa etilo, entonces:

(I) cuando Z representa  $-NHC(O)-$ , entonces  $R^1$  no representa metilo sin sustituir o metilo sustituido con  $-C(O)CH_3$ ;

(II) cuando Z representa  $-NH-$ , entonces  $R^1$  no representa hidrógeno;

15 (l) X, M y Z representan todos enlaces directos,  $R^1$  y  $R^3$  representan  $-CH_3$ , entonces  $R^2$  no representa  $-CH_3$ ,  $-CO_2H$  o fenilo sin sustituir;

(m) X representa un enlace directo, Z representa  $-S-$ , M representa  $-CH_2-$  (es decir metileno) y  $R^1$  representa fenilo sin sustituir, entonces:

- 20 (I) cuando  $R^3$  representa  $-CH_3$ , entonces  $R^2$  no representa  $-CO_2CH_2CH_3$ ; o  
 (II) cuando  $R^3$  representa hidrógeno, entonces  $R^2$  no representa  $-CH_3$ ;

25 (n) X, M y Z representan enlaces directos,  $R^1$  representa  $-CH_2CH_3$  y  $R^3$  representa  $-CH_3$ , entonces  $R^2$  no representa  $-CO_2H$ ;

(o) X, Z y M representan todos enlaces directos,  $R^3$  representa hidrógeno, entonces  $R^2$  no representa 1-piperidinilo cuando  $R^1$  representa fenilo sin sustituir.

30 Los compuestos, solvatos y sales de la reivindicación 1 se denominan en lo sucesivo en el presente documento "los compuestos de la invención".

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo por reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la retirada de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también se pueden preparar por intercambio de un contraion de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraion, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

40 Por "éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo", los inventores incluyen sales de tal éster o amida, y solvatos de tal éster, amida o sal. Por ejemplo, se pueden mencionar ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables tales como las que se definen en el presente documento, así como solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.

45 También se pueden mencionar ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se desvelan en el presente documento. Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden tener un grupo apropiado, por ejemplo un grupo ácido (por ejemplo cuando  $R^1$  y/o  $R^2$  representan  $-CO_2H$ ), convertidos en el éster o amida apropiados. Por ejemplo, algunos ésteres farmacéuticamente aceptables (de ácidos carboxílicos) que se pueden mencionar incluyen ésteres de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{5-10}$  y/o aril  $C_{5-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidos. Algunas amidas farmacéuticamente aceptables (de ácidos carboxílicos) que se pueden mencionar incluyen las de fórmula  $-C(O)N(R^{z1})R^{z2}$ , en la que  $R^{z1}$  y  $R^{z2}$  representan independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{5-10}$ , o aril  $C_{5-10}$ -alquilenos  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidos. Preferentemente, los grupos alquilo  $C_{1-6}$  que se pueden mencionar en el contexto de tales ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables no son cíclicos, por ejemplo lineales y/o ramificados.

55 Preferentemente, los ésteres y amidas específicos de los compuestos desvelados en el presente documento que se pueden mencionar incluyen ésteres y amidas de los compuestos de la invención en los que  $R^1$  y/o  $R^2$  representan  $-CO_2H$ . Por lo tanto,  $R^1$  y  $R^2$  pueden representar cada uno independientemente  $-CO_2R^x$  (en la que  $R^x$  representa alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo u  $-OR^h$ ) o  $-C(O)N(R^h)_2$ , en la que, en cada caso,  $R^h$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Otros compuestos que se pueden mencionar incluyen derivados de carbamato, carboxamido o ureido, por ejemplo tales derivados de grupos funcionales amino existentes.

65 Los inventores también desvelan profármacos de los compuestos de la invención.

El término "profármaco" de un compuesto de la invención pertinente incluye cualquier compuesto que, después de administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad experimentalmente detectable, y en un tiempo predeterminado (por ejemplo, dentro de un intervalo de dosificación entre 6 y 24 horas (es decir de una vez a cuatro veces al día)). Para evitar cualquier duda, el término administración

5 "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas de la administración oral.

Los profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de forma tal que las modificaciones se escindan *in vivo* cuando tal profármaco se administre a un sujeto mamífero. Las modificaciones se consiguen por lo general por síntesis del compuesto

10 precursor con un sustituyente profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo del compuesto de la invención está unido a cualquier grupo que se puede escindir *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libre, respectivamente.

15 Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres de grupos funcionales carboxilo, N-acil derivados y bases de N-Mannich. Se puede encontrar información general de profármacos, por ejemplo, en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

20 Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y de ese modo pueden existir en forma de isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Todos estos isómeros y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

25 Los compuestos de la invención también pueden exhibir tautomería. Todas las formas tautoméricas y las mezclas de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir diastereoisomería y/o isomería óptica. Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden

30 aislar por separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causarán racemización o epimerización (es decir, un método de "mezcla quiral"), por reacción del material de partida apropiado con un "auxiliar quiral" que se puede retirar posteriormente en una etapa adecuada, por derivatización (es decir, resolución,

35 incluyendo una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales tales como cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral apropiado, todo ello en condiciones conocidas por los expertos en la materia. Todos los estereoisómeros y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

40 A menos que se indique otra cosa, los grupos de las expresiones alquilo  $C_{1-q}$ , y alquileo  $C_{1-q}$  (donde q es el límite superior del intervalo) definidos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o, cuando exista un número suficiente de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada, saturados o insaturados (de modo que se forma, por ejemplo, un grupo alqueno o alquino).

45 Algunos grupos cicloalquilo  $C_{3-q}$  (donde q es el límite superior del intervalo) que se pueden mencionar pueden ser grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, grupos cicloalquilo que pueden ser además con puente (de modo que se forman, por ejemplo, sistemas de anillos condensados tales como tres grupos cicloalquilo condensados). Tales grupos cicloalquilo pueden estar saturados o insaturados conteniendo uno o más dobles o triples enlaces (formando, por ejemplo, un grupo cicloalqueno o cicloalquino). Se pueden unir sustituyentes a cualquier punto del grupo

50 cicloalquilo. Además, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) tales grupos cicloalquilo también pueden ser parcialmente cíclicos.

El término "halo", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

55 Algunos grupos heterocicloalquilo que se pueden mencionar incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos en los que al menos uno (por ejemplo de uno a cuatro) de los átomos del sistema de anillos es distinto de carbono (es decir, un heteroátomo), y en los que el número total de átomos del sistema de anillos es entre cinco y diez. Tales grupos heterocicloalquilo también pueden ser con puente. Además, tales grupos heterocicloalquilo pueden estar saturados o insaturados conteniendo uno o más dobles y/o triples enlaces, formando por ejemplo un grupo heterocicloalqueno  $C_{2-q}$  (donde q es el límite superior del intervalo) o heterocicloalquino  $C_{7-q}$ .

60 Algunos grupos heterocicloalquilo  $C_{2-q}$  que se pueden mencionar incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, aziridinilo, azetidino, dihidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (incluyendo 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (incluyendo 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluyendo 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), ditiolanilo (incluyendo 1,4-ditiolanilo), ditiolanilo (incluyendo 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo-[3.2.1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo,

sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritianilo (incluyendo 1,3,5-tritianilo), tropanilo. Se pueden ubicar sustituyentes en los grupos heterocicloalquilo, cuando sea apropiado, en cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocicloalquilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema de anillos. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en la forma *N*- o *S*-oxidada.

Para evitar cualquier duda, el término "bicíclico" (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de los grupos heterocicloalquilo) se refiere a grupos en los que el segundo anillo de un sistema de dos anillos se forma entre dos átomos adyacentes del primer anillo. La expresión "con puente" (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de los grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo) se refiere a grupos monocíclicos o bicíclicos en los que dos átomos no adyacentes están unidos mediante una cadena alquilo o heteroalquilo (según sea apropiado).

Algunos grupos arilo que se pueden mencionar incluyen grupos arilo C<sub>6-10</sub>. Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tienen entre 6 y 10 átomos de carbono en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático. Los grupos arilo C<sub>6-10</sub> incluyen fenilo, naftilo, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos. Sin embargo, cuando los grupos arilo son bicíclicos o tricíclicos, están unidos al resto de la molécula a través de un anillo aromático.

A menos que se especifique otra cosa, el término "heteroarilo" cuando se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo uno a cuatro heteroátomos) seleccionados preferentemente entre N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen los que tienen entre 5 y 10 miembros y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, con la condición de que al menos uno de los anillos sea aromático (de modo que se forma, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono, bi, o tricíclico). Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son bicíclicos o tricíclicos, están unidos al resto de la molécula a través de un anillo aromático. Algunos grupos heteroarilo que se pueden mencionar incluyen acridinilo, benzoimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, preferentemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenotilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo). Se pueden ubicar sustituyentes en los grupos heteroarilo, cuando sea apropiado, en cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema de anillos. Los grupos heteroarilo también pueden estar en la forma *N*- o *S*-oxidada.

Se puede indicar específicamente que el grupo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. En el caso de que se especifique que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede consistir en un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo arilo o heteroarilo monocíclico).

Algunos heteroátomos que se pueden mencionar incluyen fósforo, silicio, boro y, preferentemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

Para evitar cualquier duda, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención pueda ser igual, las verdaderas identidades de los respectivos sustituyentes no son interdependientes de ningún modo. Por ejemplo, en una situación en la que exista más de un sustituyente A<sup>1</sup> presente, entonces los sustituyentes A<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes. Además, en el caso de que existan dos sustituyentes A<sup>1</sup> presentes, en el que uno representa -OR<sup>e</sup> y el otro representa -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, entonces no se considera que los grupos R<sup>e</sup> sean interdependientes. De forma análoga, en el caso específico en que R<sup>3</sup> representa -N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, entonces los dos grupos R<sup>f</sup> pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos conectores, por ejemplo, como se definen mediante X y Z, se especifican con guiones ("-") en los extremos respectivos, representando los puntos de unión con el resto de compuesto de fórmula I. Para evitar cualquier duda, con respecto a los grupos conectores definidos por X y Z, el primer guión del resto de conexión es el punto en el que este resto se une al 5,5-biciclo requerido de fórmula I (y el último guión representa el punto de unión a -R<sup>2</sup>, en el caso del grupo conector X, o a -M-R<sup>1</sup>, en el caso del grupo conector Z). Por ejemplo, cuando Z representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)-, es la parte -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- la que está unida al 5,5-biciclo de fórmula I.

Para evitar cualquier duda, cuando se usa un término tal como " $R^a$  a  $R^f$ " en el presente documento, el experto en la materia entenderá que significa  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$ , inclusive. De forma análoga, cuando se emplea un término tal como " $B^1$  a  $B^8$ " en el presente documento, el experto en la materia entenderá que significa  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $B^4$ ,  $B^5$ ,  $B^6$ ,  $B^7$  y  $B^8$ , inclusive.

5 El experto en la materia entenderá que en ciertas realizaciones preferentes de los compuestos de la invención, algunas o todas las condiciones (a) a (p) podrán llegar a ser redundantes. Por ejemplo, cuando se indica en el presente documento con respecto a los compuestos de la invención que tales compuestos preferentes incluyen aquellos en los que "cuando  $R^2$  representa arilo, entonces es un grupo arilo monocíclico", entonces con respecto a tal aspecto preferente de la invención, al menos la condición (j) anterior se hará redundante.

15 Los inventores desvelan compuestos en los que  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $B^4$ ,  $B^5$ ,  $B^6$ ,  $B^7$  y  $B^8$  representan independientemente halo,  $-OR^e$ ,  $-C(O)_2R^e$ ,  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)N(R^e)_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-SO_2N(R^e)_2$ ,  $-N(R^e)_2$  y/o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo,  $-OR^e$  y  $-C(O)_2R^e$ ; o,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^5$  y  $B^6$  pueden representar alternativa e independientemente  $=O$ ;  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$  (por ejemplo  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$  y  $R^f$ ) representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan en el presente documento, hidrógeno y/o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y  $-OR^e$ ; cuando Z representa  $-(CH_2)_n-N(R^a)-CO-$ , entonces  $R^a$  representa hidrógeno.

20 Los inventores desvelan compuestos en los que:

25 cuando X representa  $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$ , entonces m representa 1 o 2; X no representa  $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$  (es decir, X representa preferentemente un enlace directo,  $-(CH_2)_m-O-$ ,  $-(CH_2)_m-S-$ ,  $-(CH_2)_m-N(R^d)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-CO-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-CO-NH-$  o alquileno  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $A^2$ ).

30 Algunos compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

por ejemplo cuando cualquiera de Z y M representa enlaces directos, entonces  $R^1$  no representa halo; por ejemplo cuando X representa un enlace directo, entonces  $R^2$  no representa halo; cuando Z y M representan ambos enlaces directos, entonces  $R^1$  no representa hidrógeno; por ejemplo cuando Z, M y X representan todos enlaces directos, entonces:

- 35 (i)  $R^1$  no representa hidrógeno o (por ejemplo cuando Z y M representan enlaces directos) halo; y/o  
(ii)  $R^2$  no representa hidrógeno o (por ejemplo cuando X representa un enlace directo) halo.

40 Los inventores desvelan compuestos en los que:

por ejemplo cuando Z, M y X representan todos enlaces directos, entonces:

- 45 (i)  $R^1$  representa  $-CN$ ,  $-CO_2H$  o, más preferentemente, alquilo  $C_{1-8}$  (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $A^1$ ), cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^1$  y  $B^2$ , respectivamente) arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^3$  y  $B^4$ , respectivamente);  
(ii)  $R^2$  representa  $-CO_2H$  o, más preferentemente, alquilo  $C_{1-8}$  (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $A^3$ ) o  $-T-Q$ ;

50 T representa  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  o, preferentemente, un enlace directo (por lo tanto  $R^2$  representa preferentemente halo o, preferentemente,  $-CO_2H$  o, más preferentemente, alquilo  $C_{1-8}$  (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $A^3$ ) o cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^5$  y  $B^6$ , respectivamente), arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^7$  y  $B^8$ , respectivamente)).

Los inventores desvelan compuestos en los que:

60  $R^1$  representa halógeno, o, preferentemente, hidrógeno,  $-CO_2H$ , alquilo  $C_{1-8}$  (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $A^1$ ), cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^1$  y  $B^2$ , respectivamente), arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^3$  y  $B^4$ , respectivamente);  
65 cuando Z representa  $-(CH_2)_n-O-$ , entonces n representa 0;  
cuando Z representa  $-(CH_2)_n-S-$ , entonces n representa 0;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halo, -R<sup>f</sup> o -OR<sup>f</sup>;

Z representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CO-NH- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-N(R<sup>a</sup>)-;

5 M representa alquileo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup> o N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>;

cuando X representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, entonces m representa 0;

cuando X representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-, entonces m representa 0;

10 X se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>d</sup>)-, -S(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>d</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-CO-NH- o alquileo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>2</sup>;

m y n representan independientemente 2, preferentemente, 1 o, más preferentemente, 0.

Los inventores desvelan compuestos en los que:

15 Z representa -S- o, preferentemente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-, o, más preferentemente, un enlace directo, -O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CO-NH- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-N(R<sup>a</sup>)- cuando R<sup>2</sup> representa arilo, entonces es un grupo arilo monocíclico.

Por ejemplo en una realización, los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

20 R<sup>1</sup> representa arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido; X representa un enlace sencillo o alquileo C<sub>1-3</sub> (opcionalmente sustituido como se define en el presente documento); y/o

R<sup>2</sup> representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

25

Compuestos adicionales que también se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R<sup>1</sup> representa preferentemente arilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico;

X representa un enlace sencillo; y/o

30 R<sup>2</sup> representa halo o, preferentemente, -CO<sub>2</sub>H o, más preferentemente, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo, estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento).

Compuestos adicionales que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

35

M representa un enlace directo o alquileo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OR<sup>b</sup>, alquilio C<sub>1-4</sub> o -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y/o

X representa un enlace sencillo.

40

Los grupos arilo y heteroarilo preferentes que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden representar independientemente incluyen fenilo, naftilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, benzotienilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,3-benzodioxolilo, tetrazolilo, benzotiazolilo, y/o benzodioxanilo, opcionalmente sustituido.

45

Los grupos alquilo C<sub>1-8</sub> preferentes que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden representar independientemente incluyen alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, grupo alquilo que puede estar insaturado, ser lineal (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo) o ramificado (por ejemplo alquilo C<sub>1-5</sub> ramificado tal como 1-metil-isobutilo, 1-metil-*n*-propilo o 2,2-dimetilpropilo).

50

Los grupos heterocicloalquilo preferentes que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden representar independientemente incluyen grupos heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre azufre, o preferentemente, nitrógeno y/o oxígeno, de modo que se forma, por ejemplo, un grupo piperidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo o tetrahidropiranilo.

55

Los sustituyentes preferentes en los grupos arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden representar incluyen (según sea apropiado):

=O (por ejemplo en el caso de grupos cicloalquilo o, preferentemente, heterocicloalquilo);

60

-CN;

halo (por ejemplo flúor, cloro o bromo);

alquilo C<sub>1-4</sub>, grupo alquilo que puede ser cíclico, parcialmente cíclico, insaturado o, preferentemente, lineal o ramificado (por ejemplo alquilo (tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *t*-butilo o, preferentemente, *n*-butilo o metilo),

65

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR<sup>z1</sup>, -N(R<sup>z4</sup>)R<sup>z5</sup> (de modo que se forma por ejemplo un grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) y, preferentemente, halo (por ejemplo flúor; de modo que se forma, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo o, preferentemente,

trifluorometilo); arilo (por ejemplo fenilo), si fuera apropiado (por ejemplo cuando un sustituyente en un grupo alquilo, formando de ese modo por ejemplo un grupo bencilo);

-OR<sup>z1</sup>;  
-C(O)R<sup>z2</sup>;  
-C(O)OR<sup>z3</sup>;  
-N(R<sup>z4</sup>)R<sup>z5</sup>;  
-S(O)<sub>2</sub>R<sup>z6</sup>;  
-SO<sub>2</sub>N(R<sup>z7</sup>)R<sup>z8</sup>;  
-N(R<sup>z9</sup>)R<sup>z10</sup>;

5  
10 en los que R<sup>z1</sup> a R<sup>z10</sup> representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan en el presente documento, H o alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo etilo, *n*-propilo, *t*-butilo o, preferentemente, *n*-butilo, metilo o isopropilo) opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo (por ejemplo fluoro) (de modo que se forma por ejemplo un grupo trifluorometilo).

15 Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

al menos uno de X y Z es distinto de un enlace directo;

B representa -S-;

Z representa un enlace directo, -O-, -S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(H)-C(O)-;

20 R<sup>a</sup> representa H;

n representa 0;

M representa un enlace directo o alquileno C<sub>1-3</sub> (por ejemplo -CH<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), grupo que puede estar insaturado (de modo que se forma, por ejemplo un grupo etenileno (es decir -CH=CH-) o, preferentemente un grupo etinileno);

25 R<sup>1</sup> representa -CO<sub>2</sub>H o una amida del mismo (es decir -C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con A<sup>1</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo ciclopropilo o ciclohexilo) opcionalmente sustituido con B<sup>1</sup> (pero preferentemente sin sustituir), heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con B<sup>2</sup>, arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con B<sup>3</sup>, o heteroarilo opcionalmente sustituido con B<sup>4</sup>,

30 cuando R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> entonces representa preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo o alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente ramificado tal como 1-metil-isobutilo, 1-metil-*n*-propilo o 2,2-dimetilpropilo), grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que pueden estar sustituidos con A<sup>1</sup> (por ejemplo con -OR<sup>e</sup>, de modo que se forma, por ejemplo un grupo hidroxialquilo, tal como hidroxipropilo, 1-hidroximetilisobutilo o 1-hidroximetil-*n*-propilo);

35 cuando R<sup>1</sup> representa heterocicloalquilo, entonces dicho grupo representa preferentemente un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y/o oxígeno, de modo que se forma por ejemplo un grupo piperidinilo (por ejemplo 1-piperidinilo), morfolinilo (por ejemplo 4-morfolinilo), imidazolidinilo (por ejemplo 1-imidazolidinilo) o tetrahidropiranilo (por ejemplo 4-tetrahidropiranilo);

40 cuando R<sup>1</sup> representa heteroarilo, entonces representa preferentemente un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros tales como pirazolilo (por ejemplo 4-pirazolilo), pirazinilo (por ejemplo 2-pirazinilo), furanilo (por ejemplo 2-furanilo), pirrolilo (por ejemplo 2-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo 1-imidazolilo), tienilo (por ejemplo 2-tienilo) o piridilo (por ejemplo 3-piridilo);

X representa un enlace directo, -O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>d</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(H)-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>d</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>- o alquileno C<sub>1-3</sub> (por ejemplo -CH<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), grupo que puede estar insaturado (de modo que se forma, por ejemplo un grupo etenileno (es decir -CH=CH-) o, preferentemente un grupo etinileno);

45 m representa 0;

R<sup>d</sup> representa H;

R<sup>2</sup> representa halo (por ejemplo yodo), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo metilo o etilo) opcionalmente sustituido con A<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo ciclohexilo), heterocicloalquilo (por ejemplo tetrahidropiranilo, tal como 4-tetrahidropiranilo o morfolinilo, tal como 4-morfolinilo) opcionalmente sustituido con B<sup>6</sup>, arilo (por ejemplo naftilo o, preferentemente, fenilo) opcionalmente sustituido con B<sup>7</sup>, o, heteroarilo (por ejemplo pirazolilo, tal como 4-pirazolilo, indolilo, tal como 2- o 5-indolilo, piridilo, tal como 3-piridilo) opcionalmente sustituido con B<sup>8</sup>;

A<sup>1</sup> a A<sup>4</sup> representan independientemente halo, -OR<sup>e</sup>, -COR<sup>e</sup>, -N(R<sup>e</sup>)-C(O)-R<sup>e</sup> o fenilo opcionalmente sustituido con -OR<sup>e</sup>;

50 B<sup>1</sup> a B<sup>8</sup> representan independientemente halo (por ejemplo fluoro o cloro), -OR<sup>e</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>e</sup>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> y/o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo metilo o etilo) opcionalmente insaturado, por ejemplo etenilo, grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo (por ejemplo flúor, de modo que se forma, por ejemplo, un grupo trifluorometilo), -OR<sup>e</sup> (de modo que se forma por ejemplo un grupo hidroximetilo) o -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup> (de modo que se forma, por ejemplo, un grupo -CH=CH-COOH); o

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>5</sup> y B<sup>6</sup> pueden representar alternativa e independientemente =O;

60 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo metilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>h</sup> y, preferentemente, halo (por ejemplo fluoro);

R<sup>h</sup> representa H o alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo etilo o, preferentemente, metilo);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo metilo) o halo (por ejemplo flúor).

65

Otros compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

cuando:

5 (I) Z representa -N(R<sup>a</sup>)- o -NH-CO- (compuestos de la invención que son particularmente preferentes), entonces preferentemente:

M representa un enlace directo o alquileno C<sub>1-3</sub> como se define en el presente documento;

R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento;

10 X es un enlace directo, -O-, -CO-N(H)-, -NHSO<sub>2</sub>-

(II) Z representa -S-, entonces preferentemente:

M representa un enlace directo;

15 R<sup>1</sup> representa arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido como se define en el presente documento;

X representa -NH-;

(III) Z representa -O-, entonces preferentemente:

20 M representa un enlace directo o alquileno C<sub>1-3</sub> como se define en el presente documento,

R<sup>1</sup> representa -CO<sub>2</sub>H o una amida del mismo (es decir -C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>), alquilo C<sub>1-3</sub> o arilo (por ejemplo fenilo), estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente en el presente documento;

X representa -NH- o un enlace directo;

25

(IV) Z representa un enlace directo, entonces, preferentemente:

M representa alquileno C<sub>1-3</sub> como se define en el presente documento (por ejemplo etilileno);

R<sup>1</sup> representa arilo como se define en el presente documento;

30 R<sup>2</sup> representa halo (por ejemplo yodo), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales son como se definen en el presente documento;

X representa -N(H)- o un enlace directo.

Los grupos R<sup>2</sup> preferentes que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

35

cuando R<sup>2</sup> representa arilo, naftilo (grupo que esta preferentemente sin sustituir; por ejemplo 2-naftilo sin sustituir) o, preferentemente, fenilo sin sustituir, (3-trifluorometil)fenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-acetilfenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, (3-cloro-4-fluoro)fenilo, 3-metanosulfonilfenilo, (4-trifluorometoxi)fenilo, 4-hidroxifenilo, (4-ácido acrílico)fenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3-cloro-4-fluorofenilo;

40

cuando R<sup>2</sup> representa heteroarilo, tienilo (por ejemplo 2- o 3-tienilo) o, preferentemente, pirazolilo (tal como 1-metil-4-pirazolilo), indolilo (tal como 5-indolilo o 2-indolilo), 5-metoxi-3-piridilo y 6-metoxi-3-piridilo;

45

cuando R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo (por ejemplo un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y/u oxígeno), etilo, ciclohexilo, carboximetilo y 4-morfolinilo.

Los inventores desvelan compuestos en los que:

50

los sustituyentes B<sup>1</sup> a B<sup>7</sup> representan independientemente -N(H)-C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH o, preferentemente, trifluorometilo, -CN, halo (por ejemplo flúor o cloro), -COOH, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH=CH-COOH, y, si fuera aplicable, =O;

55

A<sup>1</sup> representa halo o, más preferentemente, -OR<sup>e</sup>;

A<sup>3</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>e</sup>)-C(O)-R<sup>e</sup> (por ejemplo -N(H)-C(O)-CH<sub>3</sub>) o fenilo opcionalmente sustituido con -OR<sup>e</sup>;

B<sup>1</sup> representa -OH;

B<sup>2</sup> representa metilo u =O;

B<sup>3</sup> representa -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, flúor, -OCH<sub>3</sub>, cloro, -C(O)CH<sub>3</sub>;

B<sup>4</sup> representa metilo;

B<sup>7</sup> representa -N(H)-C(O)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH o, preferentemente, F, Cl, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(O)<sub>2</sub>H, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -CH=CH-COOH;

60

B<sup>8</sup> representa -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>a</sup> representa hidrógeno.

Los inventores desvelan compuestos en los que:

65

- Z representa  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$  o, preferentemente, un enlace directo o  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^a\text{)-}$ ;
- M representa un enlace directo o alquileo  $\text{C}_{1-2}$ , que está preferentemente sin sustituir (por ejemplo  $-(\text{CH}_2)_2\text{-}$  o, preferentemente,  $-\text{CH}_2\text{-}$ );
- 5  $\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo  $\text{C}_{1-4}$ ) (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $\text{A}^1$ ) o,  $\text{R}^1$  representa preferentemente cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  (por ejemplo  $\text{C}_{3-5}$ ) (por ejemplo ciclopropilo) o arilo (por ejemplo fenilo), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $\text{B}^3$ ;
- X representa  $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^d\text{)-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-N(R}^d\text{)-}$ , alquileo  $\text{C}_{1-2}$ , que está preferentemente sin sustituir (por ejemplo  $-\text{CH}_2\text{-}$ ), o, X representa más preferentemente un enlace directo;
- 10 m representa 0 (por ejemplo cuando X representa  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-N(R}^d\text{)-}$ ) o 1 (por ejemplo cuando X representa  $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^d\text{)-}$ );
- $\text{R}^d$  representa hidrógeno o, preferentemente, alquilo  $\text{C}_{1-2}$  (por ejemplo metilo) (por ejemplo cuando X representa  $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^d\text{)-}$  o  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-N(R}^d\text{)-}$ );
- $\text{R}^2$  representa hidrógeno, preferentemente, halo (por ejemplo yodo) o, más preferentemente,  $-\text{T-Q}$ ;
- 15 T representa alquileo  $\text{C}_{1-2}$  sin sustituir (por ejemplo  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  o  $-\text{CH}_2\text{-}$ ) o, preferentemente, un enlace directo;
- T representa preferentemente un enlace directo cuando X representa un enlace directo;
- Q representa heterocicloalquilo (por ejemplo morfolinilo, tal como 4-morfolinilo) o, Q representa más preferentemente arilo (por ejemplo naftilo o, preferentemente, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $\text{B}^7$ , o, heteroarilo (por ejemplo tienilo, tal como 2- o 3-tienilo, pirazolilo, tal como 4-pirazolilo, o, más preferentemente, indolilo, tal como 6-indolilo, o piridilo, tal como 4-piridilo o, preferentemente, 3-piridilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $\text{B}^8$ ;
- 20  $\text{B}^1$  a  $\text{B}^8$  representan independientemente  $-\text{N(R}^e\text{)-C(O)R}^e$ , preferentemente,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^e)_2$ ,  $-\text{OR}^e$ ,  $-\text{N(R}^e)_2$ , o, más preferentemente, halo (por ejemplo flúor o cloro),  $-\text{C(O)R}^e$  o alquilo  $\text{C}_{1-2}$  (por ejemplo metilo) opcionalmente sustituido con  $-\text{OR}^e$ ;
- 25  $\text{R}^e$  representa hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$  (por ejemplo etilo o, preferentemente, metilo), opcionalmente sustituido (por ejemplo en la posición terminal) con uno o más (por ejemplo uno) sustituyentes seleccionados entre  $-\text{N(R}^h)_2$  y, preferentemente  $-\text{OR}^h$  (pero estando el grupo alquilo preferentemente sin sustituir);
- lo más preferentemente,  $\text{R}^e$  representa hidrógeno o metilo;
- 30  $\text{R}^3$  representa halo (por ejemplo cloro),  $\text{R}^1$  o, preferentemente, hidrógeno;
- $\text{R}^f$  representa alquilo  $\text{C}_{1-3}$  (por ejemplo  $\text{C}_{1-2}$ ) (tal como metilo);
- $\text{R}^h$  representa hidrógeno (por ejemplo cuando está adjunto a un átomo de oxígeno, es decir en el caso de  $-\text{OR}^h$ ) o alquilo  $\text{C}_{1-2}$  tal como metilo (por ejemplo cuando está adjunto a un átomo de nitrógeno, es decir en el caso de  $-\text{N(R}^h)_2$ ).
- 35 Los inventores también desvelan compuestos en los que:
- $\text{B}^3$  representa halo (por ejemplo flúor o cloro);
- $\text{B}^7$  representa  $-\text{N(R}^e\text{)-C(O)R}^e$  (por ejemplo  $-\text{N(H)-C(O)CH}_3$ ) o, preferentemente, halo (por ejemplo cloro o flúor),  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C(O)R}^e$  (por ejemplo  $-\text{C(O)CH}_3$ ),  $-\text{OR}^e$  (por ejemplo  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  o  $-\text{OCF}_3$ ),  $-\text{N(R}^e)_2$  (por ejemplo  $-\text{N(CH}_3)_2$ ) o  $-\text{C(O)N(R}^e)_2$  (por ejemplo  $-\text{C(O)N(H)-CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$  o, preferentemente,  $\text{C(O)N(CH}_3)_2$  o  $-\text{C(O)N(H)-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ );
- 40  $\text{B}^8$  representa  $-\text{OR}^e$  (por ejemplo  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCF}_3$  o, preferentemente,  $-\text{OCH}_3$ ).
- Los grupos Z preferentes incluyen un enlace directo,  $-\text{N(H)-}$ ,  $-\text{N(CH}_3\text{)-}$  y  $-\text{O-}$ .
- 45 Los grupos " $-\text{M-R}^1$ " referentes incluyen:
- fenilo (por ejemplo fenilo sin sustituir, 4-fluorofenilo o 4-metoxifenilo);
- alquilo  $\text{C}_{1-6}$  parcialmente cíclico (por ejemplo ciclopropilmetilo);
- 50 alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo  $\text{C}_{1-2}$ ) opcionalmente sustituido tal como etilo (por ejemplo metoxietilo o fenoxtietilo), isobutilo, metilo (por ejemplo,  $-\text{M-R}^1$  representa metilo cuando Z representa  $-\text{N(CH}_3\text{)-}$ ) o metilo sustituido con fenilo (por ejemplo bencilo, tal como 3,4-diclorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-dimetilaminobencilo) o heteroarilo (por ejemplo tienilo, furanilo o piridilo);
- cicloalquilo  $\text{C}_{5-6}$  (por ejemplo ciclohexilo);
- 55 heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (por ejemplo que contiene uno o dos heteroátomos, por ejemplo tetrahidropiranilo (por ejemplo 4-tetrahidropiranilo));
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo piridilo, furanilo o tienilo;
- hidrógeno (por ejemplo cuando Z representa  $-\text{N(H)-}$ ).
- 60 Los grupos " $-\text{X-R}^2$ " preferentes incluyen:
- piridilo (por ejemplo 3-piridilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 5-metoxi-3-piridilo, 4-piridilo);
- indolilo (por ejemplo 6-indolilo);
- fenilo (por ejemplo fenilo sin sustituir, 3-acetilfenilo (es decir 3- $\text{C(O)CH}_3$ -fenilo), 4-(hidroximetil)fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-(dimetilamino)fenilo, 4-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-

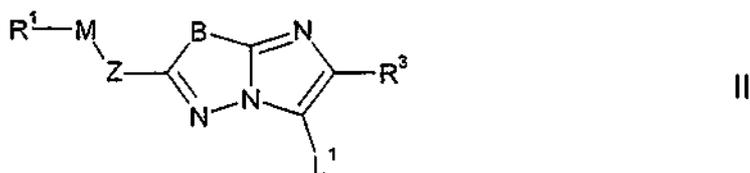
fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxi-4-hidroxifenilo, 4-cianofenilo, 3,5-dimetil-4-hidroxifenilo, 3-(dimetilamido)fenilo, 3-[-C(O)N(H)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-fenilo y 4-[-C(O)N(H)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH]-fenilo);  
 naftilo (por ejemplo 2-naftilo);  
 tienilo (por ejemplo 2-tienilo y 3-tienilo);  
 5 pirazolilo (por ejemplo 1-metil-4-pirazolilo);  
 morfolinilmetilo (por ejemplo 4-morfolinilmetilo);  
 -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-fenilo;  
 -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-fenilo; y  
 10 -CH<sub>2</sub>-N(H)-fenilo (por ejemplo -CH<sub>2</sub>-N(H)-(3-acetilfenilo), -CH<sub>2</sub>-N(H)-(3,4-dimetoxifenilo) y -CH<sub>2</sub>-N(H)-(3-cloro-4-fluorofenilo)).

Los compuestos de la invención particularmente preferentes incluyen aquellos de los ejemplos que se describen posteriormente en el presente documento.

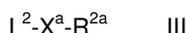
15 Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo como se describe posteriormente en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10. Los inventores también desvelan procesos que comprenden:

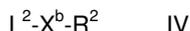
(i) para los compuestos de fórmula I en la que X representa un enlace directo, y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o para los compuestos de fórmula I en la que X representa un grupo conector alquilenos C<sub>1-8</sub> y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II,



30 en la que L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (por ejemplo -OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OS(O)<sub>2</sub>PhMe), y Z, M, R<sup>1</sup>, B y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula III,



35 o un compuesto de fórmula IV,



40 respectivamente, en las que L<sup>2</sup> representa un grupo adecuado tal como -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>wx</sup>)<sub>2</sub> o -Sn(R<sup>wx</sup>)<sub>3</sub>, en los que cada R<sup>wx</sup> representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o, en el caso de -B(OR<sup>wx</sup>)<sub>2</sub>, los grupos R<sup>wx</sup> respectivos se pueden unir conjuntamente para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), X<sup>a</sup> representa un enlace directo, R<sup>2a</sup> representa alquilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente en el presente documento, X<sup>b</sup> representa alquilenos C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido como se ha  
 45 definido anteriormente en el presente documento en la definición de X, y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento. Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo en presencia de un sistema de catalizador adecuado, por ejemplo un metal (o una sal o complejo del mismo) tal como CuI, Pd/C, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (es decir tetraquistrifenilfosfina paladio), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o NiCl<sub>2</sub> y un ligando tal como *t*-Bu<sub>3</sub>P, (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>P, AsPh<sub>3</sub>, P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,2'-bis(di-*tert*-butil-fosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-bis(difenil-fosfino-ferroceno), 1,3-bis(difenilfosfino)propano, xantphos, o una mezcla de los mismos, junto con una base adecuada tal como, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsF, Et<sub>3</sub>N, (*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o las mezclas de las mismas) en un disolvente adecuado tal como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, etilenglicol dimetil éter, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidiona, tetrahidrofurano o las mezclas de los mismos. La reacción también se  
 50 puede llevar a cabo por ejemplo a temperatura ambiente o superior (por ejemplo a una temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo del sistema de disolventes). La reacción también se puede llevar a cabo en condiciones de reacción de irradiación de microondas, por ejemplo a temperatura elevada (por ejemplo a una temperatura superior a 100 °C, tal como a aproximadamente 135 a 140 °C). Algunos grupos L<sup>2</sup> alternativos que se pueden mencionar incluyen grupos de metal alcalino (por ejemplo litio) y grupos halo, que se pueden convertir

en un haluro de magnesio (es decir, un reactivo de Grignard), en el que el magnesio puede experimentar una reacción de "transmetalación", intercambiándose de ese modo, por ejemplo, con cinc. Los expertos en la materia entenderán que también se pueden preparar de una forma similar diversos compuestos de fórmula I en la que los grupos que se definen mediante -Z-M-R<sup>1</sup> representan restos similares;

(ii) para los compuestos de fórmula I en la que X representa -O-, -S- o -N(R<sup>d</sup>)-, la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula V,



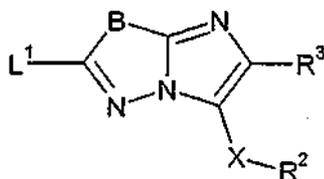
en la que X<sup>c</sup> representa -O-, -S- o -N(R<sup>d</sup>)-, y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo opcionalmente en presencia de un catalizador metálico apropiado (o una sal o complejo del mismo) tal como Cu, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuI (o complejo de CuI/diamina), tris(trifenilfosfina)bromuro de cobre, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o NiCl<sub>2</sub> y un aditivo opcional tal como Ph<sub>3</sub>P, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, xantphos, NaI o un éter corona apropiado tal como 18-corona-6-benceno, en presencia de una base apropiada tal como NaH, Et<sub>3</sub>N, piridina, N,N'-dimetiletilendiamina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, t-BuONa o t-BuOK (o una mezcla de las mismas, opcionalmente en presencia de tamices moleculares 4A), en un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenglicol, etilenglicol dimetil éter, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos). Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones de reacción de irradiación de microondas, por ejemplo como se ha descrito en la etapa de proceso (i) anterior. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo como se describe en el presente documento, en tales condiciones de reacción de irradiación de microondas, pero en ausencia de otros reactivos tal como catalizador, base e incluso disolvente (es decir la mezcla de reacción puede contener solo el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula IVA);

(iii) para los compuestos de fórmula I en la que Z representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, M representa un enlace directo, y R<sup>1</sup> representa arilo, heteroarilo o, preferentemente, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que Z representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, M representa un enlace directo, y R<sup>1</sup> representa H, con un compuesto de fórmula VI,



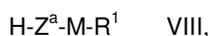
en la que L<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y R<sup>1a</sup> representa arilo, heteroarilo o, preferentemente, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente en el presente documento con respecto a los correspondientes sustituyentes R<sup>1</sup>, por ejemplo a aproximadamente la temperatura ambiente o superior en presencia de una base adecuada (por ejemplo piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido sódico, o las mezclas de las mismas), un disolvente apropiado (por ejemplo piridina, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, trietilamina, dimetilsulfóxido, agua o las mezclas de los mismos) y, en el caso de condiciones de reacción bifásicas, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase. El experto en la materia entenderá que el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)-, por ejemplo cuando R<sup>a</sup> representa hidrógeno, puede necesitar protegerse (y posteriormente desprotegerse) con el fin de efectuar esta transformación. Además, el experto en la materia también entenderá que los valores de R<sup>1</sup> en los compuestos de fórmula VI (en la obtención de los compuestos de fórmula I) serían adecuados en tal etapa del proceso;

(iv) para los compuestos de fórmula I en la que Z representa -O-, -S- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)- en el que n representa 0, la reacción de un compuesto de fórmula VII,



VII

en la que L<sup>1</sup>, B, X, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII,



en la que Z<sup>a</sup> representa -O-, -S- o -N(R<sup>a</sup>)-, y R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup> y M son como se han definido anteriormente en el presente documento, en condiciones convencionales, por ejemplo, tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a las etapas del proceso (i) o (ii) anteriores (preferentemente la etapa de proceso (ii) anterior);

(v) para los compuestos de fórmula I en la que Z representa un enlace directo y M representa alquileo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente en el presente documento, la reacción de un compuesto de fórmula VII como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula IX,



en la que M<sup>a</sup> representa alquileo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup> y -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>1</sup> y L<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones de reacción tales como las que se han descrito anteriormente presente documento con respecto a la etapa del proceso (i);

(vi) los compuestos de fórmula I en la que B, Z o X representa -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub> se pueden preparar por oxidación de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que B, Z o X representa -S-, en condiciones convencionales, por ejemplo en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como KMnO<sub>4</sub> o ácido *meta*-cloroperbenzoico (mCPBA), opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado;

(vii) los compuestos de fórmula I en la que Z representa -NHS(O)<sub>2</sub>, -NHC(O)- o -NHC(O)NH- se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que Z representa -N(R<sup>a</sup>)-, R<sup>a</sup> representa H, M representan un enlace directo y R<sup>1</sup> representa hidrógeno, con un compuesto de fórmula X,



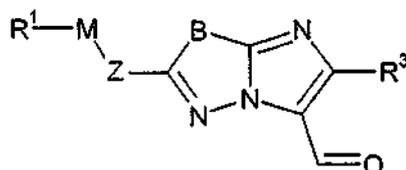
en la que L<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento y representa preferentemente cloro, Q<sup>1</sup> representa -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- o -C(O)NH-, y M y R<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción convencionales, por ejemplo tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la etapa del proceso (iii) anterior. El experto en la materia entenderá que también se pueden preparar de una manera similar grupos similares definidos por X en el compuesto de fórmula I;

(viii) los compuestos de fórmula I en la que X representa -NH- y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido se pueden preparar mediante la aminación reductora de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que X representa -NH- y R<sup>2</sup> representa hidrógeno, con un compuesto de fórmula XI,



en la que R<sup>2b</sup> representa alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>3</sup>, y A<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción convencionales, por ejemplo en presencia de cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo etanol o metanol);

(ix) los compuestos de fórmula I en la que X representa -CH<sub>2</sub>-NH- se pueden preparar mediante una aminación reductora de un compuesto de fórmula XII,



XII

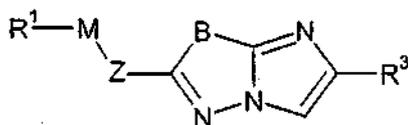
en la que Z, M, R<sup>1</sup>, B y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XIII,



en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la etapa del proceso (viii) anterior;

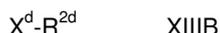
(x) para los compuestos de fórmula I en la que X representa -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)- y R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con la condición de que al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>d</sup> es distinto de hidrógeno (de modo que se forma una amina secundaria o terciaria), o, para los compuestos de fórmula I en la que -X-R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto pertinente -CH<sub>2</sub>- a través de un átomo

de nitrógeno del grupo heterocicloalquilo (de modo que se forma un resto amino terciario; por ejemplo -CH<sub>2</sub>-[4-morfolinilo]), la reacción de un compuesto de fórmula XIII A,



XIII A

5 en la que Z, M, R<sup>1</sup>, B y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, con formaldehído y un compuesto de fórmula XIII B,



10 en la que X<sup>d</sup> representa -N(R<sup>d</sup>)- y R<sup>2d</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub> (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>3</sup>), con la condición de que al menos uno de R<sup>d</sup> y R<sup>2d</sup> es distinto de hidrógeno (de modo que se forma una amina secundaria o terciaria), o con un compuesto de fórmula XIII C,



15 en la que het<sup>a</sup> representa un grupo heterocicloalquilo que contiene un resto -N(H)- que es integral al grupo cíclico (por ejemplo morfolina, piperidina, pirrolidina, etc.), es decir un grupo amino secundario, pudiéndose llevar a cabo ambas en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo en presencia de ácido acético glacial y un disolvente apropiado (por ejemplo un alcohol, tal como metanol), que está preferentemente seco, en una atmósfera inerte;

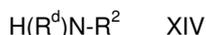
20

(xi) los compuestos de fórmula I en la que X representa -CH<sub>2</sub>-O- y R<sup>2</sup> representa hidrógeno se pueden preparar por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XII como se ha definido anteriormente en el presente documento, en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, un borohidruro tal como NaBH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub>, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol (por ejemplo metanol o etanol);

25

(xii) los compuestos de fórmula I en la que X representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>d</sup>)- se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula I pero en la que -X-R<sup>2</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OH con un compuesto de fórmula XIV,

30



en la que R<sup>d</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción convencionales de acoplamiento de amida, por ejemplo en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (o el clorhidrato de los mismos) o carbonato de N,N'-disuccinimidilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido sódico, *tert*-butóxido potásico y/o diisopropilamida de litio (o variantes de las mismas) y un disolvente apropiado (por ejemplo tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina). Alternativamente, el grupo ácido carboxílico se puede convertir en condiciones convencionales en el correspondiente cloruro de acilo (por ejemplo en presencia de SOCl<sub>2</sub> o cloruro de oxalilo), cloruro de acilo que se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula XIV, por ejemplo en condiciones similares a las que se han mencionado anteriormente;

35

40

45

(xiii) para los compuestos de fórmula I en la que hay un grupo -CH<sub>2</sub>- presente, la reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que hay un grupo -C(OH)- presente, por ejemplo, en presencia de un agente reductor basado en silicio adecuado tal como (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> y opcionalmente en presencia de un aditivo tal como NaI;

50

(xiv) para los compuestos de fórmula I en la que X representa metileno sustituido con -OH, y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, la reacción de un compuesto de fórmula XII como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula XV,

55



en la que M<sup>1</sup> representa un grupo de metal alcalino apropiado (por ejemplo sodio, potasio o, especialmente, litio), un grupo -Mg-haluro o basado en cinc (por ejemplo un grupo haluro de cinc) y R<sup>2a</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, es decir R<sup>2a</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub> (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes A<sup>3</sup>), cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>5</sup> y B<sup>6</sup>, respectivamente), arilo o heteroarilo

60

(estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>7</sup> y B<sup>8</sup>, respectivamente), en condiciones de reacción apropiadas, por ejemplo en una atmósfera inerte, en presencia de un disolvente anhidro adecuado (por ejemplo un disolvente aprótico polar anhidro tal como tetrahidrofurano, dietil éter);

(xv) los compuestos de fórmula I en la que hay un grupo -NH<sub>2</sub> presente (por ejemplo cuando "-X-R<sup>2</sup>" o "-Z-M-R<sup>1</sup>" representan -NH<sub>2</sub>) se pueden preparar mediante la reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que hay un grupo -NO<sub>2</sub> presente, en condiciones de reacción convencionales conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo reducción mediante hidrogenación catalítica (por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio en una fuente de hidrógeno) o empleando un agente reductor apropiado (tal como trialkilsilano, por ejemplo trietilsilano). Los expertos en la materia entenderán que cuando la reducción se lleva a cabo en presencia de un grupo -C(O)- (por ejemplo cuando T representa -C(O)-), puede ser necesario emplear un agente reductor quimioselectivo;

(xvi) los compuestos de fórmula I en la que -X-R<sup>2</sup> representa -C(O)OH, se pueden preparar por oxidación de un compuesto correspondiente de fórmula XII como se ha definido anteriormente en el presente documento, en presencia de un agente oxidante adecuado tal como un peróxido (por ejemplo hidroperóxido de *t*-butilo);

(xvii) los compuestos de fórmula I en la que X representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>N(H)- se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula I pero en la que -X-R<sup>2</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>OH (o un derivado activado del mismo; véase la etapa de proceso (xii) anterior), con un compuesto de fórmula XIV como se ha definido anteriormente en el presente documento pero en la que R<sup>d</sup> representa hidrógeno, por ejemplo en las condiciones de reacción que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la etapa del proceso (xii) anterior.

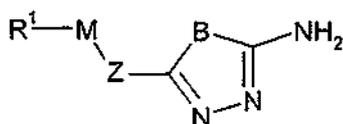
Los compuestos de fórmula II en la que L<sup>1</sup> representa halo, se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XIII, con una fuente de iones haluro, por ejemplo un electrófilo que proporciona una fuente de iones yoduro incluye yodo, diiodoetano, diiodotetracloroetano o, preferentemente, *N*-yodosuccinimida, una fuente de iones bromuro incluye *N*-bromosuccinimida y bromo, y una fuente de iones cloruro incluye *N*-clorosuccinimida, cloro y monoclóruo de yodo. Los compuestos de fórmula II en la que R<sup>3</sup> representa halo (y L<sup>1</sup> representa preferentemente halo) se pueden preparar a partir de un compuesto correspondiente de fórmula II en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno, usando los compuestos mencionados anteriormente que proporcionan una fuente de iones haluro, en condiciones de reacción convencionales.

También se pueden preparar otros compuestos de fórmula II en condiciones convencionales, por ejemplo tales como las que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, para la síntesis de los compuestos de fórmula II en la que L<sup>1</sup> representa un grupo sulfonato, la reacción de un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula II pero en la que L<sup>1</sup> representa -OH con un haluro de sulfonilo apropiado, en condiciones de reacción convencionales, tales como en presencia de una base (por ejemplo como se ha descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula I (etapa del proceso (iii))).

Los compuestos correspondientes a un compuesto de fórmula I pero en la que -X-R<sup>2</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>OH, se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XIII, en presencia de un reactivo apropiado para la introducción del grupo ácido sulfónico, por ejemplo ácido sulfúrico fumante.

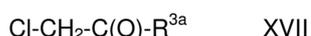
Los compuestos de fórmula XII se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XIII, con dimetilformamida, en condiciones convencionales, y opcionalmente en presencia de POCl<sub>3</sub> (de modo que se forma por ejemplo, un reactivo de Vilsmeier-Haack), cloruro de oxalilo, fosgeno, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional distinto de DMF (por ejemplo diclorometano).

Los compuestos de fórmula XIII en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo, la reacción de un compuesto de fórmula XVI,



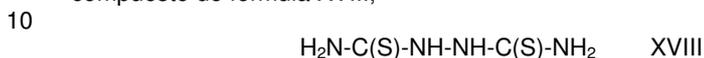
XVI

en la que Z, M, R<sup>1</sup> y B son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XVII,



en la que R<sup>3a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo, en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula XVII puede estar ya presente en agua, y por lo tanto, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de agua como disolvente, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, tal como un alcohol (por ejemplo n-butanol), por ejemplo a temperatura ambiente o, preferentemente, temperatura elevada tal como a la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula XVI en la que Z representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)-, R<sup>a</sup> representa hidrógeno, n representa 0, M representa un enlace directo y R<sup>1</sup> representa hidrógeno, se pueden preparar por reacción intramolecular de un compuesto de fórmula XVIII,



por ejemplo, en condiciones convencionales, por ejemplo en presencia de un grupo activante tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o, preferentemente, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl), opcionalmente en presencia de peróxido de hidrógeno (por ejemplo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 50 %).

Los compuestos de fórmula XV se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XIX,



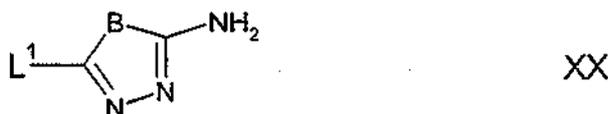
en la que L<sup>x</sup> representa halo, y R<sup>2a</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, mediante, en el caso de la formación de un compuesto de fórmula XV en la que:

(i) M<sup>1</sup> representa un -Mg-haluro, el empleo de magnesio o un reactivo adecuado tal como una mezcla de alquil C<sub>1-6</sub>-Mg-haluro y ZnCl<sub>2</sub> o LiCl, en condiciones convencionales de Grignard conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo FeCl<sub>3</sub>));

(ii) M<sup>1</sup> representa litio, la formación del correspondiente compuesto litiado en condiciones de reacción de intercambio de halógeno-litio conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo empleando n-BuLi o t-BuLi en presencia de un disolvente adecuado anhidro (por ejemplo un disolvente aprótico polar tal como THF)).

Los expertos en la materia entenderán que el magnesio del reactivo de Grignard o el litio de las especies litiadas se puede intercambiar por un metal diferente (es decir, se puede llevar a cabo una reacción de transmetalación), por ejemplo por cinc (por ejemplo usando ZnCl<sub>2</sub>), de modo que se forma, por ejemplo, el compuesto correspondiente de fórmula XV en la que M<sup>1</sup> representa un grupo basado en cinc.

Los compuestos de fórmula XVI se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XX,



en la que L<sup>1</sup> y B son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII o IX como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones de reacción tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de los compuestos de fórmula I (etapas del proceso (iv) y (v)).

Los compuestos de fórmula XX en la que L<sup>1</sup> representa halo, se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXI,



en la que B es como se ha definido anteriormente en el presente documento, en presencia de una fuente de iones haluro (por ejemplo en el caso de iones bromuro, bromo), tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de los compuestos de fórmula II, por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo metanol) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como una base inorgánica débil, por ejemplo bicarbonato sódico.

Los compuestos de fórmulas III, IV, V, VII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XXI (así como algunos compuestos de fórmulas II, VI, VIII, XII y XX) están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se

pueden obtener de forma análoga a los procesos descritos en el presente documento, o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiados. Además, el experto en la materia entenderá que cuando se describen reacciones para introducir el resto "-Z-M-R<sup>1</sup>" de los compuestos de fórmula I, se pueden llevar a cabo reacciones similares para introducir el resto "-X-R<sup>2</sup>" en los compuestos de fórmula I y viceversa. Además, los procesos para preparar los compuestos de fórmula I pueden estar descritos en la bibliografía, por ejemplo en:

- Werber, G. *et al.*; J. Heterocycl. Chem.; EN; 14; 1977; 823-827;  
 Andanappa K. Gadad *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 5651-5659;  
 Paul Heinz *et al.* Monatshefte für Chemie, 1977, 108, 665-680;  
 M. A. El-Sherbeny *et al.* Boll. Chim. Farm. 1997, 136, 253-256;  
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;  
 Bretonnet *et al.* J. Med. Chem. 2007, 50, 1872;  
 Asunción Marin *et al.* Farmaco 1992, 47(1), 63-75;  
 Severinsen, R. *et al.* Tetrahedron 2005, 61, 5565-5575;  
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;  
 M. Kuwahara *et al.*, Chem. Pharm Bull., 1996, 44, 122;  
 Wipf, P.; Jung, J.-K. J. Org. Chem. 2000, 65(20), 6319-6337;  
 Shintani, R.; Okamoto, K. Org. Lett. 2005, 7(21), 4757-4759;  
 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;  
 J. Kobe *et al.*, Tetrahedron, 1968, 24, 239;  
 P. F. Fabio, A.F. Lanzilotti y S.A. Lang, Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals, 1978, 15, 407;  
 F. D. Bellamy y K. Ou, Tetrahedron Lett., 1985, 25, 839;  
 M. Kuwahara *et al.*, Chem. Pharm Bull., 1996, 44, 122;  
 A. F. Abdel-Magid y C.A. Maryanoff. Synthesis, 1990, 537;  
 M. Schlosser *et al.* Organometallics in Synthesis. A Manual, (M. Schlosser, Ed.), Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, 2002, y las referencias citadas en el mismo;  
 L. Wengwei *et al.*, Tetrahedron Lett., 2006, 47, 1941;  
 M. Plotkin *et al.* Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2269;  
 Seyden-Penne, J. Reductions by the Alumino and Borohydrides, VCH, NY, 1991;  
 O. C. Dermer, Chem. Rev., 1934, 14, 385;  
 N. Defacqz, *et al.*, Tetrahedron Lett., 2003, 44, 9111;  
 S. J. Gregson *et al.*, J. Med. Chem., 2004, 47, 1161;  
 A. M. Abdel Magib, *et al.*, J. Org. Chem., 1996, 61, 3849;  
 A. F. Abdel-Magid y C. A. Maryanoff. Synthesis, 1990, 537;  
 T. Ikemoto y M. Wakimasu, Heterocycles, 2001, 55, 99;  
 E. Abignente *et al.*, Il Farmaco, 1990, 45, 1075;  
 T. Ikemoto *et al.*, Tetrahedron, 2000, 56, 7915;  
 T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, NY, 1999;  
 S. Y. Han y Y.-A. Kim. Tetrahedron, 2004, 60, 2447;  
 J. A. H. Lainton *et al.*, J. Comb. Chem., 2003, 5, 400; o  
 Wiggins, J. M. Synth. Commun., 1988, 18, 741.

Los sustituyentes Z, M, R<sup>1</sup>, X, R<sup>2</sup> y B en los compuestos finales de la invención o los compuestos intermedios pertinentes se pueden codificar una o más veces, después o durante los procesos descritos anteriormente mediante métodos que conocen bien los expertos en la materia. Algunos ejemplos de tales métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones o nitraciones. Tales reacciones pueden dar como resultado la formación de un compuesto final de la invención o un compuesto intermedio simétrico o asimétrico. Los grupos precursores se pueden intercambiar por un grupo tal diferente, o por los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción. Por ejemplo, en los casos en los que R<sup>1</sup> representa un éster de -CO<sub>2</sub>H, el experto en la materia entenderá que en cualquier etapa durante la síntesis (por ejemplo la etapa final), el grupo éster pertinente se puede hidrolizar para formar un grupo funcional ácido carboxílico.

Los compuestos de la invención que portan un grupo funcional carboxiéster se pueden convertir en diversos derivados de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster en carboxamidas, carboxamidas N-sustituidas, carboxamidas N,N-disustituidas, ácidos carboxílicos. Las condiciones operativas son las ampliamente conocidas en la técnica y puede comprender, por ejemplo en la conversión de un grupo carboxiéster en un grupo carboxamida, la reacción con amoníaco o hidróxido de amonio en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior, dimetilformamida o una mezcla de los mismos; preferentemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido de amonio en una mezcla de metanol/dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C. Se aplican condiciones operativas análogas en la preparación de carboxamidas N-sustituidas, o N,N-disustituidas en las que se usa una amina primaria o secundaria adecuada en lugar de amoníaco o hidróxido de amonio. De forma análoga, los grupos carboxiéster se pueden convertir en derivados de ácido carboxílico a través de condiciones de hidrólisis básica o ácida, ampliamente conocidas en la técnica. Además, los aminoderivados de los compuestos de la invención se pueden convertir

fácilmente en los correspondientes derivados de carbamato, carboxamido o ureido.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales (por ejemplo recristalizaciones).

5 Los expertos en la materia entenderán que, en los procesos descritos anteriormente y posteriormente en el presente documento, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores.

10 La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de una reacción de los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden retirar de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la materia y que se describen posteriormente en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos/compuestos intermedios protegidos que se describen en el presente documento se pueden convertir químicamente en compuestos sin proteger usando técnicas de desprotección convencionales.

El tipo de química implicada dictará la necesidad, y el tipo, de los grupos protectores así como la secuencia para conseguir la síntesis.

20 El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-interscience (1999).

Usos médicos y farmacéuticos

25 Los compuestos de la invención están indicados como compuestos farmacéuticos. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones (a), (c), (d), (e), (g) y (j) a (o), para su uso como un compuesto farmacéutico.

30 Los compuestos de la invención pueden inhibir proteína quinasas, tales como CDK-2, SRC, GSK-3, y en particular pueden inhibir PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3, por ejemplo como se puede mostrar en los ensayos que se describen posteriormente y/o en ensayos conocidos por los expertos en la materia. De ese modo, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de aquellos trastornos en un individuo en los que se desea y/o se requiere la inhibición de tales proteína quinasas (por ejemplo una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1 y/o PIM-2).

40 El término "inhibir" se puede referir a cualquier reducción medible y/o prevención de la actividad catalítica de proteína quinasa (por ejemplo CDK-2, SRC, GSK-3 o, preferentemente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3). La reducción y/o la prevención de la actividad de proteína quinasa se puede medir por comparación de la actividad de la proteína quinasa en una muestra que contiene un compuesto de la invención y una muestra equivalente de proteína quinasa (por ejemplo CDK-2, SRC, GSK-3 o, preferentemente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3) en ausencia de un compuesto de la invención, como será evidente para los expertos en la materia. El cambio medible puede ser objetivo (por ejemplo medible mediante algún ensayo o marcador, por ejemplo en un ensayo o prueba *in vitro* o *in vivo*, tal como uno descrito posteriormente en el presente documento, u otro ensayo o prueba adecuado de otro modo conocido por los expertos en la materia) o subjetivo (por ejemplo el sujeto da una indicación de o siente un efecto).

50 Se puede encontrar que los compuestos de la invención exhiben un 50 % de inhibición de una proteína quinasa (por ejemplo CDK-2, SRC, GSK-3 o, preferentemente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3) a una concentración de 100  $\mu$ M o inferior (por ejemplo a una concentración inferior a 50  $\mu$ M, o incluso inferior a 10  $\mu$ M), cuando se someten a ensayo en una prueba (u otro ensayo), por ejemplo como se describe posteriormente en el presente documento, u otro ensayo o prueba adecuado de otro modo conocido por los expertos en la materia.

55 De ese modo se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de un trastorno en el que se conoce que una proteína quinasa (y particularmente CDK-2, SRC, GSK-3 o, preferentemente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3) desempeña un papel y se caracteriza por o está asociado a una actividad global elevada de esa proteína quinasa (debido, por ejemplo, a un aumento de la cantidad de la quinasa o a un aumento de la actividad catalítica de la quinasa). Tales trastornos incluyen cáncer (particularmente linfomas o un cáncer como se describe posteriormente en el presente documento), enfermedades inflamatorias (tal como asma, alergia y enfermedad de Crohn), inmunosupresión (tal como rechazo a trasplante y enfermedades autoinmunes), y otras enfermedades asociadas. Otras enfermedades asociadas que se pueden mencionar (particularmente debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular)

60 incluyen otros trastornos proliferativos celulares y/o enfermedades no malignas, tales como hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares

65

asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgica.

la Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer. Más específicamente, los compuestos de la invención pueden ser útiles por lo tanto en el tratamiento de diversos  
 5 cánceres que incluyen, pero no se limitan a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, así como carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de la línea linfóide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricoleucemia y linfoma de Burkitt; tumores  
 10 hematopoyéticos de la línea mieloide, que incluyen leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, keratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

15 Además, las proteína quinasas (por ejemplo CDK-2, SRC, GSK-3 o, más particularmente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3) también pueden estar implicadas en la multiplicación de virus y parásitos. También pueden desempeñar un papel principal en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Por lo tanto, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de  
 20 afecciones virales, afecciones parasitarias, así como trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de la invención están indicados en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las afecciones mencionadas anteriormente.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que está asociada a la inhibición de proteína quinasa (por ejemplo CDK-2, SRC, GSK-3 o, preferentemente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3) se desea y/o se requiere (por ejemplo cáncer u otra enfermedad que se menciona el presente documento), método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha  
 30 definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones, a un paciente que padece, o es susceptible a, tal afección.

"Pacientes" incluye pacientes mamíferos (incluyendo seres humanos).

35 La expresión "cantidad eficaz" se refiere una cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico al paciente tratado. El efecto puede ser objetivo (por ejemplo medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (por ejemplo el sujeto da una indicación de o siente un efecto).

40 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, mediante cualquier otra vía parenteral o a través de inhalación, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero se administran preferentemente por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, que incluyen comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular. El tipo de formulación farmacéutica se puede seleccionar teniendo en cuenta la vía destinada de administración y la práctica farmacéutica convencional. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser químicamente inertes para los compuestos activos y pueden no tener ningún efecto secundario perjudicial o toxicidad en las condiciones de uso.

50 Tales formulaciones se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional y/o aceptada. De otro modo, la preparación de formulaciones adecuadas se puede conseguir de forma no inventiva mediante un experto en la materia usando técnicas de rutina y/o de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional y/o aceptada.

55 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona de ese modo una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones (a), (c), (d), (e), (g) y (j) a (o), en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Dependiendo, por ejemplo, de las características físicas y de potencia del compuesto de la invención (es decir, el ingrediente activo), las formulaciones farmacéuticas que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el ingrediente activo está presente en al menos un 1 % (o al menos un 10 %, al menos un 30 % o al menos un 50 %) en peso. Es decir, la proporción de ingrediente activo con respecto a los demás componentes (es decir la adición de adyuvante, diluyente y vehículo) de la composición farmacéutica es al menos 1:99 (o al menos 10:90, al menos  
 65 30:70 o al menos 50:50) en peso.

La cantidad del compuesto de la invención en la formulación dependerá de la gravedad de la afección, y del paciente, que se van a tratar, así como del compuesto o compuestos que se emplean, pero se puede determinar de forma no inventiva por un experto en la materia.

5 La invención también proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, como se ha definido anteriormente en el presente documento, proceso que comprende poner en asociación un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones (a), (c), (d), (e), (g) y (j) a (o), o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la invención también se pueden combinar con otros agentes terapéuticos que son inhibidores de proteína quinasas (por ejemplo CDK-2, SRC, GSK-3 o, preferentemente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3) y/o útiles en el tratamiento de un cáncer y/o una enfermedad proliferativa. Los compuestos de la invención también se pueden combinar con otras terapias.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

- (A) un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones (por ejemplo si las condiciones (a), (c), (d), (e), (g) y (j) a (o)); y
- 20 (B) otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Tales productos de combinación proporcionan la administración de un compuesto de la invención junto con otro agente terapéutico, y de ese modo se pueden presentar en forma de formulaciones separadas, en las que al menos una de las formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos una comprende el otro agente terapéutico, o se pueden presentar (es decir formular) en forma de una preparación combinada (es decir presentada en forma de una formulación individual que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

30 De ese modo, se proporciona además:

(1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones (por ejemplo, sin las condiciones (a), (c), (d), (e), (g) y (j) a (o)), otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(2) un kit de partes que comprende los componentes:

- 40 (a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones (por ejemplo sin las condiciones (a), (c), (d), (e), (g) y (j) a (o)), en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
- (b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

proporcionándose cada uno de los componentes (a) y (b) en una forma que es adecuada para la administración junto con el otro.

50 La invención también proporciona un proceso por la preparación de un producto de combinación como se ha definido anteriormente en el presente documento, proceso que comprende poner en asociación un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento pero sin las condiciones (por ejemplo, sin las condiciones (a), (c), (d), (e), (g) y (j) a (o)), o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Con "poner en asociación", los inventores pretenden indicar que los dos componentes se hacen adecuados para la administración conjuntamente el uno con el otro.

60 De ese modo, con respecto al proceso para la preparación de un kit de partes como se ha definido anteriormente en el presente documento, poniendo los dos componentes "en asociación" el uno con el otro, los inventores incluyen que los dos componentes del kit de partes se pueden:

- 65 (i) proporcionar en forma de formulaciones distintas (es decir independientemente la una de la otra), que posteriormente se juntan para su uso conjuntamente la una con la otra en terapia de combinación; o
- (ii) envasar y presentar juntos en forma de componentes distintos de un "envase de combinación" para su uso

conjuntamente el uno con el otro en terapia de combinación.

5 Dependiendo del trastorno, y del paciente, que se van a tratar, así como de la vía de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente con necesidad de los mismos en dosis terapéuticamente eficaces variables. Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, particularmente un ser humano, en el contexto de la presente invención debería ser suficiente para producir una respuesta terapéutica en el mamífero en un plazo razonable. El experto en la materia reconocerá que la selección de la dosis y la composición exactas y el régimen de suministro más apropiado también están influenciados, entre otros, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y la gravedad de la afección que se está tratando, y la condición física y la agudeza mental del receptor, así como de la potencia del compuesto específico, la edad, condición, peso corporal, sexo y respuesta del paciente que se va a tratar, y el estadio/gravedad de la enfermedad.

15 La administración puede ser continua o intermitente (por ejemplo mediante inyección en bolo). La dosificación también se puede determinar mediante la sincronización y la frecuencia de administración. En el caso de administración oral o parenteral la dosificación puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de la invención.

20 En cualquier caso, el médico practicante, u otro experto en la materia, será capaz de determinar de forma rutinaria la dosificación real, que será la más adecuada para un paciente individual. Las dosificaciones mencionadas anteriormente son a modo de ejemplo del caso promedio; por supuesto, puede haber casos individuales que merezcan intervalos de dosificación superiores e inferiores, y tales están dentro del alcance de la presente invención.

25 Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son inhibidores eficaces de proteína quinasas (tales como CDK-2, SRC, GSK-3 o, preferentemente, PI3-K o una quinasa de la familia PIM tal como PIM-1, PIM-2 y/o PIM-3).

30 Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, poseer una actuación más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser absorbidos más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas, o químicas útiles con respecto a, los compuestos conocidos en la técnica anterior, tanto si son para uso en las indicaciones indicadas anteriormente como si no.

### 35 **Ejemplos/Ensayos biológicos**

#### **Ensayo bioquímico de PIM-1**

40 El ensayo bioquímico para medir la actividad de PIM-1 se basa en el kit de ensayo ADP Hunter (DiscoverX Corp., Nº de Cat. 90-0077), que determina la cantidad de ADP como producto directo de la actividad de la enzima quinasa.

La enzima se expresó y se purificó internamente en forma de una proteína humana recombinante con una marca de histidina C-terminal. La proteína es activa y estable.

45 Las condiciones de ensayo fueron las que se indicaban en kit del fabricante con las siguientes adaptaciones para la etapa de actividad de quinasa:

- el tampón de ensayo de quinasa y el volumen de ensayo permanecen como se recomienda (HEPES 15 mM, pH 7,4, NaCl 20 mM, EGTA 1 mM, Tween 20 al 0,02 %, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y 0,1 mg/ml de  $\gamma$ -globulinas bovinas/75  $\mu$ l de volumen de ensayo)
- tiempo y temperatura de incubación: 60 min a 30 °C
- concentración de PIM-1: 50 pg/ $\mu$ l
- concentración de ATP: 100  $\mu$ M
- péptido sustrato de PIM-1: PIMtide (ARKRRRHPSGPPTA)
- concentración de péptido: 60  $\mu$ M
- control positivo para la inhibición de actividad de quinasa: Estaurosporina 1-10  $\mu$ M
- la concentración de DMSO tiene que permanecer por debajo de un 2 % durante la reacción de quinasa.

60 Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 o 384 pocillos. El resultado final de las reacciones acopladas proporcionadas por el kit es la liberación del producto fluorescente Resorufina y se midió con un contador de HTS de marcaje múltiple VICTOR V (PerkinElmer) usando un filtro de excitación a 544 nm y un filtro de emisión a 580 nm.

#### **Ensayo bioquímico de PIM-2**

65 El ensayo bioquímico para medir la actividad de PIM-2 se basa en el kit de ensayo ADP Hunter (DiscoverX Corp., Nº de Cat. 90-0077), que determina la cantidad de ADP como producto directo de la actividad de la enzima quinasa.

La enzima se expresó y se purificó internamente en forma de una proteína humana recombinante con una marca de histidina N-terminal. La proteína es activa y estable.

5 Las condiciones de ensayo fueron las que se indicaban en kit del fabricante con las siguientes adaptaciones para la etapa de actividad de quinasa:

- el tampón de ensayo de quinasa y el volumen de ensayo permanecen como se recomienda (HEPES 15 mM, pH 7,4, NaCl 20 mM, EGTA 1 mM, Tween 20 al 0,02 %, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y 0,1 mg/ml de  $\gamma$ -globulinas bovinas/20  $\mu$ l de volumen de ensayo)
- 10 • tiempo y temperatura de incubación: 30 min a 30 °C
- concentración de PIM-2: 350 pg/ $\mu$ l
- concentración de ATP: 100  $\mu$ M
- péptido sustrato de PIM-1: PIMtide (ARKRRRHPSGPPTA)
- concentración de péptido: 100  $\mu$ M
- 15 • control positivo para la inhibición de actividad de quinasa: Estaurosporina 1-10  $\mu$ M
- la concentración de DMSO tiene que permanecer por debajo de un 2 % durante la reacción de quinasa.

20 Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 o 384 pocillos. El resultado final de las reacciones acopladas proporcionadas por el kit es la liberación del producto fluorescente Resorufina y se midió con un contador de HTS de marcaje múltiple VICTOR V (PerkinElmer) usando un filtro de excitación a 544 nm y un filtro de emisión a 580 nm.

Los nombres de los compuestos dados anteriormente se generaron con MDL ISIS/DRAW 2.5 SP 2, Autonom 2000.

## 25 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

### Condiciones experimentales generales

30 Los compuestos se analizaron por HPLC-MS (Agilent Serie 1100) con ESI+ (API 2000) y equipado con columnas C18 de diferentes marcas. El análisis de los compuestos finales se llevó a cabo usando una columna Gemini RP-C18, (150 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m). La elución se realizó con diferentes gradientes de A/B (B = CH<sub>3</sub>CN + 0,1 % de ácido fórmico; A = H<sub>2</sub>O + 0,1 % de ácido fórmico) (15 min, caudal = 1 ml/min).

35 El Pm calculado es un promedio isotópico y la "masa encontrada" se refiere al isótopo más abundante detectado en el CL-EM.

RMN se registró en un espectrómetro Bruker Avance II 300.

## 40 Compuesto intermedio 1

### 2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

45 A una suspensión de 2-amino-5-feniltiadiazol (1 g, 5,40 mmol) en agua (30 ml) se añadió una solución en agua de cloroacetaldehído (50 % en peso, 1,5 equiv., 1 ml). Se añadió *n*-Butanol (5 ml) con el fin de solubilizar el material de partida. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico (solución sat. ac.) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage <sup>TM</sup>, acetato de etilo:hexano, 3:7 a 7:3) para proporcionar 490 mg de 2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1 H), 7,49 (s, 3H), 7,31 (s, 1H).  
MS (ES+) *m/z* 202 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 201,2).

## 55 Compuesto intermedio 2

### 2-Amino-5-bromo-[1,3,4]tiadiazol

60 Se añadieron bicarbonato sódico (8,14 g, 96,90 mmol) y bromo (2,5 ml, 48,45 mmol) a una solución de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (5 g, 48,45 mmol) en metanol (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (30-40 minutos). El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se trituró con metanol-dietil éter para producir 2-amino-5-bromo-[1,3,4]tiadiazol en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre que contenían una pequeña cantidad de producto se sometieron a cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano-metanol (99 % de rendimiento).

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,52 (s a, 2H).  
MS (ES+) *m/z* 181 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 180,0).

**Compuesto intermedio 3****2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

- 5 A una suspensión de 2-amino-5-bromo-1,3,4-tiadiazol (1,65 g, 9,15 mmol) en agua (27 ml) se añadió una solución en agua de cloroacetaldehído (50 % en peso, 1,7 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo. Después de 10 horas, se realizó una segunda adición de cloroacetaldehído (1,5 equiv., 1,7 ml) y la agitación se continuó hasta la desaparición del material de partida (20 horas). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico (solución sat. ac.) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas
- 10 combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se trituró con dietil éter para producir 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre se purificaron por cromatografía ultrarrápida (Biotage™, acetato de etilo:hexano, 3:7 a 7:3) para producir otro lote de compuesto (20 % de rendimiento global) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).  
MS (ES+) m/z 204 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 204,05).

**Procedimiento general A para la preparación de los compuestos intermedios 4-8**

- 20 Se agitaron 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1 equiv.) y la amina apropiada (por ejemplo ciclopropanometilamina) (4,5 equiv.) se agitaron a 135 °C con irradiación de microondas (200 W) durante 5 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage™, sílice, diclorometano:metanol) para producir el producto deseado (por ejemplo ciclopropilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina).

**25 Compuesto intermedio 4****Ciclopropilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina**

- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 89 %.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27 (s a, 1H), 7,21 (d, J = 1,3, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,01 (dd, J = 5,1, 6,9, 2H), 1,04 - 0,80 (m, 1 H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), 0,13 - 0,05 (m, 2H).  
MS (ES+) m/z 195,10 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 194,26).

**35 Compuesto intermedio 5****(3,4-Diclorobencil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina**

- El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 65 %.
- 40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,0, 3,2 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H).  
MS (ES+) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 299,2).

**Compuesto intermedio 6****45 (4-Fluoro-bencil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina**

- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 58 %.
- 50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (s a, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,06 (t, J = 8,7, 2H), 6,63 (d, J = 1,4, 1 H), 4,54 (d, J = 5,2, 2H).  
MS (ES+) m/z 249,05 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 248,28).

**Compuesto intermedio 7****55 Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(2-metoxi-etil)-amina**

- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 84 %.
- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (s a, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 4H), 3,35 (s, 3H).  
MS (ES+) m/z 199,10 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 198,25).

**60 Compuesto intermedio 8****Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-isobutil-amina**

- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 89 %.
- 65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (t, J = 5,5, 1 H), 7,44 (d, J = 1,3, 1 H), 7,01 (d, J = 1,4, 1 H), 3,20 (dd, J = 5,7, 6,9, 2H), 2,00 (dp, J = 6,7, 13,4, 1 H), 0,99 (d, J = 6,7, 6H).

MS (ES+) m/z 197,10 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 196,28).

#### Procedimiento general B para la síntesis de los compuestos intermedios 9-14.

- 5 Una mezcla de la amina imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-sustituída apropiada (por ejemplo imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-isobutil-amina) (1,0 equiv.) y N-yodosuccinimida (1,1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (aproximadamente 4 ml/mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución al 10 % de tiosulfato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó para dar el producto deseado (por ejemplo (5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina).

#### Compuesto intermedio 9

##### (3,4-Diclorobencil)-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina

- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 45 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:hexano 2,5:7,5 a 7,5:2,5).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,49 (t, J = 5,4, 1H), 7,45 (dd, J = 5,7, 8,1, 2H), 7,20 (t, J = 8,6, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,48 (d, J = 5,5, 2H).  
 20 MS (ES+) m/z 374 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 374,18).

#### Compuesto intermedio 10

##### (5-Yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoxi-etil)-amina

- 25 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 52 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,1:9,9 a 1:9).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13 (s, 1H), 5,84 (s a, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 4H), 3,42 (s, 3H).  
 30 MS (ES+) m/z 324,90 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 324,14).

#### Compuesto intermedio 11

##### (5-Yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina

- 35 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 59 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,03 (s, 1H), 5,64 (s a, 1H), 3,12 (td, J = 0,9, 6,4, 2H), 1,90 (dt, J = 6,7, 13,4, 1 H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).  
 40 MS (ES+) m/z 323,00 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 322,17).

#### Compuesto intermedio 12

##### Ciclopropilmetil-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina

- 45 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 59 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10 (s, 1H), 5,21 (s a, 1H), 3,24 (dd, J = 5,4, 7,1, 2H), 1,14 (ddd, J = 4,9, 7,6, 12,3, 1 H), 0,73 - 0,50 (m, 2H), 0,31 (c, J = 5,1, 2H).  
 50 MS (ES+) m/z 321,00 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 320,15).

#### Compuesto intermedio 13

##### 5-Yodo-2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

- 55 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 62 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, hexano:acetato de etilo, 7,5:2,5 a 2,5:7,5).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,30 (s, 1H).  
 60 MS (ES+) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 327,1).

#### Compuesto intermedio 14

##### (3,4-Diclorobencil)-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina

- 65 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de un 52 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, hexano:acetato de etilo, 7,5:2,5 a 2,5:7,5).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 5,0, 14,2 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 1,8, 8,3 Hz, 1 H),

7,04 (s, 1 H), 4,50 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H).  
MS (ES+)  $m/z$  425 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 425,1).

**Procedimiento general C para la síntesis de los compuestos intermedios 15-18.**

5 Una mezcla de la yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-sustituido-amina apropiada (por ejemplo (5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina) (1,0 equiv.) y N-clorosuccinimida (1,1 equiv.) en acetonitrilo (aproximadamente 6 ml/mmol) se calentó con irradiación de microondas a 180 °C durante 15 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La  
10 mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice) para dar el producto deseado (por ejemplo (6-cloro-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina).

**Compuesto intermedio 15**

15 **(6-Cloro-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 48 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,1:9,9 a 1:9).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (dd,  $J = 5,5, 8,5$ , 2H), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 5,47 (s a, 1 H), 4,57 (d,  $J = 5,2$ , 2H).  
MS (ES+)  $m/z$  408,90 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 408,62).

**Compuesto intermedio 16**

25 **(6-Cloro-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoxi-etil)-amina**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 89 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,16 (s a, 1 H), 3,70 - 3,52 (m, 4H), 3,39 (s, 3H).  
MS (ES+)  $m/z$  458,90 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 358,59).

**Compuesto intermedio 17**

35 **(6-Cloro-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 89 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 1:9).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,54 (s a, 1H), 3,09 (ddd,  $J = 2,3, 6,8, 13,5$ , 2H), 1,93 -1,78 (m, 1H), 0,88 (s, 3H), 0,87- (s, 3H).  
MS (ES+)  $m/z$  356,90 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 356,61).

**Compuesto intermedio 18**

45 **(6-Cloro-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-ciclopropilmetil-amina**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 42 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,52 (s a, 1H), 3,26 (ddd,  $J = 4,1, 7,9, 12,0$ , 2H), 1,18 -1,14 (m, 1 H), 0,69 - 0,52 (m, 2H), 0,39 - 0,21 (m, 2H).  
MS (ES+)  $m/z$  354,90 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 354,55).

**Procedimiento general D para la síntesis de los ejemplos 1-12.**

Se añadió carbonato de cesio (3,0 equiv.) disuelto en agua (aproximadamente 1 ml/mmol) a una mezcla del compuesto 5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-sustituido apropiado (por ejemplo 5-yodo-2-fenil imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol) (1,0 equiv.), del correspondiente ácido borónico (por ejemplo ácido fenilborónico) (1,1 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 % en moles) en 1,4-dioxano (aproximadamente 3,7 ml/mmol). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 135 - 140 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. (Alternativamente la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite que se lavó con diclorometano). La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró al vacío. La  
60 mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (diferentes métodos) para dar el producto deseado (por ejemplo 2,5-difenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol).

**Ejemplo de Referencia 1****2,5-Difenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

5 El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un jarabe con un rendimiento de un 79 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H).

MS (ES+) *m/z* 278 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 277,3).

10

**Ejemplo 2****6-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-1H-indol**

15 El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de un 65 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41 (s, 1H = NH), 8,07 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,44 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 2,2, 4,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

20 MS (ES+) *m/z* 317 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 316,4).

**Ejemplo 3****[4-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]metanol**

25

El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 48 %.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,02 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,26 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H).

MS (ES+) *m/z* 308 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 307,4).

**Ejemplo 4****5-(4-Fluorofenil)-2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 49 %.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (m, 4H), 7,52 (m, 4H), 7,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H).

MS (ES+) *m/z* 296 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 295,3).

**Ejemplo 5****2-Fenil-5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 69 %.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,91 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1 H).

MS (ES+) *m/z* 279 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 278,3).

**Ejemplo 6****1-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona**

El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 38 %.

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,60 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,20 (m, 1 H), 0,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 0,31 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H).

MS (ES+) *m/z* 313 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 312,4).

65

**Ejemplo 7****1-[3-[2-(3,4-Diclorobencil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-etanona**

5 El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 33 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H).

10 MS (ES+) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 417,32).

**Ejemplo 8****4-[2-(4-Fluorobencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol**

15 El compuesto del título se obtuvo después de filtración de la mezcla de reacción a través de una capa de celite y purificación por cromatografía (cartucho ultrarrápido Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) en forma de un sólido de color parduzco con un rendimiento de un 24 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 5,6, 8,3 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,7, 2H), 4,49 (s, 2H).

20 MS (ES+) m/z 341 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 340,38).

**Ejemplo 9****25 [6-Cloro-5-(4-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 7 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7) y por HPLC semipreparativa (Gemini C18 (150 x 10 mm; 5 μm), disolvente A: agua con 0,1 % de ácido fórmico; disolvente B: acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente: 60 % de A a 20 % de B).

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9, 2H), 7,37 (dd, J = 5,5, 8,3, 2H), 6,96 (t, J = 9,2, 4H), 4,57 (d, J = 5,9, 2H), 3,79 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 389,00 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 388,85).

**35 Ejemplo 10****[6-Cloro-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 19 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (dd, J = 1,1, 7,2, 2H), 6,97 (d, J = 8,8, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,63 - 3,57 (m, 6H), 3,40 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 369,00 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 368,07).

**45 Ejemplo 11****1-[3-(6-Cloro-2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-etanona**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 31 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (dd, J = 1,1, 7,2, 2H), 6,97 (d, J = 8,8, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,63 - 3,57 (m, 6H), 3,40 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 369,00 (M+H)<sup>+</sup>, (Pm: 348,85).

**55 Ejemplo 12****[6-Cloro-5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina**

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 37 % después de la purificación por cromatografía en columna (Biotage/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 - 7,24 (m, 3H), 6,70 (d, J = 7,5, 1H), 5,38 (s a, 1 H), 3,34 - 3,17 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,13 (ddd, J = 4,3, 7,4, 12,0, 1 H), 0,68 - 0,51 (m, 2H), 0,32 - 0,27 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 348,00 (M+H)<sup>+</sup>, (Pm: 347,87).

65

**Procedimiento general E para la preparación de los ejemplos 13-14**

5 A una solución de la imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina apropiada (por ejemplo ciclopropilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina) (1 equiv.) en metanol seco (5 ml/mmol) se añadieron la amina secundaria apropiada (por ejemplo morfolina) (1,2 equiv.), ácido acético glacial (0,125 ml/mmol) y formaldehído (sol. ac. al 37 %, 5 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas en atmósfera de argón. Se retiró el metanol al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol:diclorometano, 0:10 a 2,5:7,5) para producir el producto requerido (por ejemplo ciclopropilmetil-(5-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina).

**Ejemplo 13****Ciclopropilmetil-(5-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina**

15 El compuesto del título se aisló en forma de un jarabe con un rendimiento de un 32 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20 (s, 1H), 6,34 (s a, 1H), 3,95 (m, 6H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 1,36 (m, 1H), 0,82 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 0,53 (c, J = 4,9 Hz, 2H).  
 MS (ES+) m/z 294 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 293,4).

**Ejemplo 14****Bencil-metil-amida del ácido 2-dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico**

25 Se disolvió 2-dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído (116 mg, 0,591 mmol) en acetonitrilo seco (4 ml) y se añadieron N-metilbencilamina (0,768 mmol, 0,1 ml) e hidropéroxido de *t*-butilo (0,768 mmol, 5,5 M, 0,14 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolute Sill, acetato de etilo:diclorometano, 1:9 a 10:0) para producir 54 mg de bencil-metil-amida del ácido 2-dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillento (29 % de rendimiento).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,26 (m, 6H), 4,72 (s, 2H), 3,06 (s, 6H), 3,01 (s, 3H).  
 MS (ES+) m/z 316 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 315,4).

**Compuesto intermedio 19****2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

40 Una mezcla de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,0 g, 4,90 mmol) y 4-fluorofenol (2,2 g, 19,60 mmol) se calentó con irradiación de microondas a 135 °C durante 3,5 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano (7 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 2:8) para dar 2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol en forma de un sólido de color blanco (610 mg, 53 % de rendimiento).  
 45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H).  
 MS (ES+) m/z 236 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 235,24).

**Compuesto intermedio 20****2-(4-Fluoro-fenoxi)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

50 Se disolvió 2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,6 g, 2,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió en una porción N-yodosuccinimida (0,63 g, 2,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en ausencia de luz. La suspensión de color amarillo se filtró y se aclaró con dietil éter (2 x 2 ml) para dar 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol en forma de un sólido de color blanco (0,65 g, 71 %). El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con dietil éter (6 ml) y se filtró. Este sólido se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0:10 a 1:9) para dar 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, de rendimiento 16 %).  
 55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (dd, J = 4,3, 9,1 Hz, 2H), 7,17 (s, 1 H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 2H).  
 MS (ES+) m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>, (Pm: 361,13).

**Ejemplo 15****{3-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-dimetil-amina**

65 Se suspendió 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,13 g, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente y se burbujeó argón en la mezcla mientras se añadían tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)

(42 mg, 0,036 mmol), ácido 3-(N,N-dimetilamino)fenilborónico (68 mg, 0,41 mmol), carbonato de cesio (235 mg, 0,72 mmol, 2,0 equiv.), y agua (1,5 ml). La mezcla se desoxigenó durante 10 minutos y se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano (7 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 2:8). El residuo obtenido se cristalizó en metanol:1,2-dicloroetano (1:1, 1,5 ml) y se filtró para dar 3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-dimetil-amina en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 10 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,94 (s, 6H).

MS (ES+) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 354,41).

#### Ejemplo 16

##### 4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol

Se suspendió 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,15 g, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente y se burbujeó argón en la mezcla mientras se añadían tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (48 mg, 0,042 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (66 mg, 0,48 mmol), carbonato de cesio (271 mg, 0,83 mmol) y agua (1,5 ml). La mezcla se desoxigenó durante 10 minutos y se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 20 minutos. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano (7 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 1,5:7,5). El producto obtenido se trató con diclorometano (5 ml) y se filtró para dar 4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol en forma de un sólido de color blanco (37 mg, de rendimiento 27 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

MS (ES+) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 327,34).

#### Ejemplo 17

##### N-[4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-acetamida

Se suspendió 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,15 g, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente y se burbujeó argón en la mezcla mientras se añadían diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (29 mg, 0,042 mmol), ácido 4-acetamidofenilborónico (85 mg, 0,48 mmol), carbonato de cesio (271 mg, 0,83 mmol) y agua (1,5 ml). La mezcla se desoxigenó durante 10 minutos y se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 20 minutos. Después de la refrigeración, la suspensión resultante se diluyó con diclorometano (7 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 2:8). El residuo obtenido se trató con dietil éter (7 ml) y se filtró para dar 66 mg de N-[4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-acetamida en forma de un sólido de color blanco (43 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,04 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 5,7, 11,8 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 369 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 368,39).

#### Compuesto intermedio 21

##### (4-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina

Una mezcla de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,0 g, 4,90 mmol) y 4-fluoroanilina (1,86 ml, 19,60 mmol) se calentó con irradiación de microondas a 135 °C durante 15 minutos. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 1:9). El residuo obtenido se trató con diclorometano (5 ml) y se filtró para dar (4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina en forma de un sólido de color beige (117 mg, 10 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,47 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,57 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).

MS (ES+) m/z 235 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 234,25).

#### Compuesto intermedio 22

##### (4-Fluoro-fenil)-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina

Se suspendió (4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (0,117 g, 0,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añadió en una porción N-yodosuccinimida (0,124 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en ausencia de luz. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,4:9,6 a 1:9) para dar 0,13 g de (4-fluoro-fenil)-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina en forma de un sólido de color blanquecino (72 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,59 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 4,8, 9,1 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,15 (s, 1 H).  
MS (ES+) *m/z* 360 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 360,15).

### Ejemplo 18

5

#### 4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol

Se suspendió (4-fluoro-fenil)-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (0,065 g, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y se burbujeó argón en la mezcla mientras se añadían tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (21 mg, 0,018 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (21 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (118 mg, 0,36 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se desoxigenó durante 10 minutos y se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,4:9,6 a 1:9) para dar 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol en forma de un sólido de color beige (21 mg, 36 % de rendimiento).

10

15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,55 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 4,6, 8,7 Hz, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,27 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).  
MS (ES+) *m/z* 327 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 326,35).

20

### Ejemplo 19

#### N-{4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida

Se suspendió (4-fluoro-fenil)-(5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (0,065 g, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y se burbujeó argón en la mezcla mientras se añadían diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (13 mg, 0,018 mmol), ácido 4-acetamidofenilborónico (37 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (118 mg, 0,36 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se desoxigenó durante 10 minutos y se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,4:9,6 a 1,5:8,5). El producto obtenido se trató con dietil éter (7 ml) y se filtró para dar N-{4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, de rendimiento 15 %).

25

30

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,58 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 4,7, 8,7 Hz, 2H), 7,49 (s, 1 H), 7,28 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H).

35

MS (ES+) *m/z* 368 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 367,41).

### Compuesto intermedio 23

#### Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(4-metoxifenil)amina

40

Una mezcla de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,0 g, 4,90 mmol) y p-anisidina (19,6 mmol, 2,41 g) en trifluoroetanol (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 170 °C durante 1 hora. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 1:9). El residuo obtenido se trituró con dietil éter y unas pocas gotas de metanol para dar imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(4-metoxifenil)amina en forma de un sólido de color blanco (355 mg, 29 % de rendimiento).

45

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8, 2H), 3,80 (s, 3H).

50

MS (ES+) *m/z* 247 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 246,29).

### Compuesto intermedio 24

#### (5-Yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxifenil)amina

Se disolvió imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(4-metoxifenil)amina (0,455 g, 1,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) y se añadió en una porción N-yodosuccinimida (2,03 mmol, 0,48 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas en ausencia de luz. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, acetato de etilo:diclorometano 2:8 a 0:10) para dar 0,11 g de (5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxifenil)amina en forma de un sólido de color blanquecino (16 % de rendimiento).

55

60

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1 H), 7,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H).

MS (ES+) *m/z* 373 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 372,19).

65

**Ejemplo 20****{5-[3-Dimetilamino-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]}-(4-metoxifenil)amina**

- 5 Se suspendió (5-yodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxifenil)amina (55 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente y se burbujeó argón en la mezcla mientras se añadían tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,011 mmol, 12 mg), ácido 3-(N,N-dimetilamino)fenilborónico (0,202 mmol, 33 mg), carbonato de cesio (0,268 mmol, 88 mg) y agua (1 ml). La mezcla se desoxigenó durante 10 minutos y se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con diclorometano, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage™/Flash, sílice, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 2:8). El residuo obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar {5-[3-dimetilaminofenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]}-(4-metoxifenil)-amina en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 7 % de rendimiento).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,43 (s a, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,52 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,9, 1H), 7,14 (d, J = 7,8, 1H), 6,94 (d, J = 9,0, 2H), 6,67 (dd, J = 2,2, 8,0, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99 (s, 6H).
- 15 MS (ES+) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 365,46).

**Compuesto intermedio 25****20 2-Bromo-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído**

- Se añadió 3-bromo-imidazotiazol (1 g, 4,9 mmol) a una mezcla de dimetilformamida (10 ml) y oxiclورو de fósforo (1,5 ml, 16,1 mmol) (reactivo de Vilsmeier-Haack) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante 2 horas y a 60 °C durante un periodo adicional de 2 horas. La mezcla de reacción volvió de color rojo oscuro-pardo y se vertió en solución acuosa de carbonato sódico. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage/flash, sílice, metanol:diclorometano 0:10 a 0,7:9,3), para producir una fracción que contenía el compuesto del título y un producto secundario. Ambos compuestos se separaron empleando cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute II-5 g, metanol:diclorometano, 0:10 a 0,6:9,4), para dar 2-bromo-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído en forma de un sólido de color pardo pálido (0,085 g, 7,5 % de rendimiento).
- 25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,86 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H).
- 30 MS (APCI+) m/z 233,9, 231,9 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 232,06).
- 35

**Procedimiento General F para la preparación de los compuestos intermedios 26-29**

- Se mezclaron 2-bromo-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído (1 equiv.) y la amina apropiada (1,1 equiv.) (por ejemplo 4-amino-fenil-etanona) en dicloroetano (14 ml/mmol) y se trataron con triacetoxiborohidruro sódico (1,4 equiv.) y ácido acético (1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido potásico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, para producir el producto requerido sin purificación adicional necesaria (por ejemplo 1-{4-[(2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanona).
- 40
- 45

**Compuesto intermedio 26****1-{4-[(2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanona**

- 50 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 90 %.
- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 - 7,06 (m, 4H), 6,81 (d, J = 8,1, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,91 (s a, 1 H), 2,48 (m, 3H).
- MS (ES+) m/z 352,9, 351,9 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 351,23).

**Compuesto intermedio 27****(2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina**

- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 75 %.
- MS (ES+) m/z 369,0, 371,0 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 369,24).
- 60

**Compuesto intermedio 28****(2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amina**

- 65 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 51 %.
- MS (ES+) m/z 360,0, 362,0 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 361,62).

**Compuesto intermedio 29****2-Dimetilamino-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído**

5 El compuesto del título se aisló como un producto secundario en la preparación de 2-bromo-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído. El producto requerido se obtuvo en forma de un sólido de color crema oscuro (35 mg, 3,6 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,76 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 3,11 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).

MS (APCI+) m/z 197,0 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 196,23).

10

**Procedimiento General G para la preparación de los ejemplos 21-26.**

Una mezcla del bromuro apropiado (por ejemplo (2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amina) (1 equiv.) y la amina adecuada (por ejemplo isobutilamina) (4 equiv.) en 1,4-dioxano (aproximadamente 25 ml/mmol) se calentó a 145 °C mediante irradiación de microondas durante varias horas (de 2 a 4 horas dependiendo de la amina correspondiente). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (x 2), solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el producto deseado (por ejemplo {5-[(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-isobutil-amina).

20

**Ejemplo 21****1-{3-[(2-Dimetilamino-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanona**

25 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 30 % después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,7:9,3).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,07 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,91-6,70 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,49 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 316,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 315,40).

30

**Ejemplo 22****1-{3-[(2-Isobutilamino-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanona**

35 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 34 % después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,08 (m, 3H), 6,88-6,73 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 4,44 (s, 2H), 3,11 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,51 (m, 3H), 1,89 (dt, J = 6,7 Hz, 13,4 Hz, 1 H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

MS (ES+) m/z 344,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 343,45).

40

**Ejemplo 23****1-(3-[[2-(2-Metoxi-etilamino)-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil]-amino]-fenil)-etanona**

45 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 34 % después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42-7,01 (m, 3H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,44 (s, 2H), 3,63-3,40 (m, 4H), 3,40-3,18 (m, 3H), 2,57-2,32 (m, 3H).

MS (ES+) m/z 346,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 345,43).

50

**Ejemplo 24****{5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metoxi-etil)-amina**

55 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 34 % después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,95 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,34-6,10 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,75 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 3,64-3,43 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,99-2,70 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 364,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 363,44).

60

**Ejemplo 25****{5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina**

5 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 26 % después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,95 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,33-6,06 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (m, 2H),  
 3,81 - 3,61 (m, 6H), 3,46 (m, 2H), 2,35 (1H, m), 2,04 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).  
 10 MS (ES+) *m/z* 390,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 389,48).

**Ejemplo 26****{5-[(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina**

15 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de un 26 % después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,89 (s, 1H), 6,65 (m, 1 H), 6,52 - 6,32 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 2H), 1,90  
 (dt, *J* = 6,7 Hz, 13,4 Hz, 1 H), 0,94 (s, 6H).  
 20 MS (ES+) *m/z* 354,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 353,85).

**Compuesto intermedio 30****Ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico**

25 Se disolvió el 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol de partida (2,0 g; 9,9 mmol) en ácido sulfúrico fumante (4,0 ml) y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 8 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre hielo picado. Se añadió una cucharada de cloruro sódico y el precipitado resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua fría. Se secó mediante destilación azeotrópica con tolueno. El  
 30 compuesto del título ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico se aisló en forma de un sólido de color beige, (2,33 g; 83 % de rendimiento).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,30 (1 H, s).  
 MS (ES+) *m/z* 283,9 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 218,08).

**Compuesto intermedio 31****Cloruro de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfonilo**

40 Se hizo reaccionar ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico (1,1 g; 3,87 mmol) con oxiclورو de fósforo (2,53 ml; 27,1 mmol) y pentacloruro de fósforo (0,56 g; 2,7 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (4 ml) a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió una mezcla (1:1) de diclorometano y éter. Se separó un aceite de color pardo. El sobrenadante se decantó y el aceite se lavó con éter y el producto en bruto se usó inmediatamente. Se aislaron 0,85 g.

**Procedimiento General H para la preparación de los compuestos intermedios 32-34**

50 Se disolvió cloruro de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfonilo (1 equiv.) en acetonitrilo (6 ml/mmol) y se añadió trietilamina (1 equiv.) a la solución. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió la amina apropiada (por ejemplo morfolina) (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recogió en diclorometano y solución de hidrogenocarbonato sódico. La extracción con diclorometano, secado con sulfato sódico y evaporación dio el material en bruto que se lavó con éter:hexano (1:3) para dar la sulfonamida deseada (por ejemplo 2-bromo-5-(morfolina-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol) con buena pureza.

**Compuesto intermedio 32****2-Bromo-5-(morfolina-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

60 El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 29 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,84 (1H, s), 3,58 (4H, m), 3,04 (4H, m).

**Compuesto intermedio 33****Etilamida del ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico**

65 El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 35 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,77 (1H, s), 5,21 (1H, m), 3,07 (2H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,3 Hz).

#### Compuesto intermedio 34

#### 5 Fenilamida del ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico

El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 59 %.  
MS (ES+) m/z 360,90 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 359,22).

#### 10 Procedimiento General I para la preparación de los ejemplos 27-29

Se añadió la 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol sulfonamida apropiada (por ejemplo fenilamida del ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico) (1 equiv.) a 4-fluorobencil amina (10 equiv.) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 200 W durante 20 minutos a 135 °C. La mezcla de reacción se recogió en bicarbonato sódico y diclorometano y se extrajo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el producto deseado (por ejemplo fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico).

#### 20 Ejemplo 27

#### Fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico

El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 10 %.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,17 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,41 (2H, dd, J = 5,6, 8,5 Hz), 7,37 (1H, s), 7,11 (4H, m), 7,01 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, ddd, J = 2,8, 5,8, 8,4 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,7 Hz).  
MS (ES+) m/z 404,0 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 403,46).

#### Ejemplo 28

#### 30 (4-Fluoro-bencil)-[5-(morfolina-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina

El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 13 %.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,73 (1H, s), 7,37 (3H, m), 7,00 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,49 (4H, m), 2,97 (4H, m).  
MS (ES+) m/z 398,05 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 397,45).

#### Ejemplo 29

#### 40 Etilamida del ácido 2-(4-fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico

El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 9 %.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,65 (1H, s), 7,37 (3H, m), 6,99 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,46 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,7 Hz), 2,93 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).  
MS (ES+) m/z 356,12 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 355,42).

#### 45 Procedimiento General J para la preparación de los Ejemplos 30-33

Se disolvió la 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol sulfonamida apropiada (por ejemplo fenilamida del ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico) (1 equiv.) en acetonitrilo anhidro (6 ml/mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas con una amina alifática (por ejemplo ciclopropanometilamina) (2,5 equiv.) en presencia de trietilamina (1 equiv.). El disolvente se retiró al vacío y la mezcla de reacción se recogió en bicarbonato sódico y diclorometano y se extrajo. El secado sobre sulfato sódico y la evaporación del disolvente dio el producto (por ejemplo fenilamida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico) que se purificó adicionalmente por lavado con éter:hexano (1:3).

#### 55 Ejemplo 30

#### Fenilamida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico

El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 22 %.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,09 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,14 (3H, m), 6,92 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,46 (1H, s), 3,19 (2H, m), 1,07 (1H, m), 0,46 (2H, m), 0,20 (2H, m).  
MS (ES+) m/z 350,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 349,44).

65

**Ejemplo 31****Fenil-amida del ácido 2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico**

- 5 El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 14 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,18 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,15 (5H, m), 6,92 (1 H, t, *J* = 6,9 Hz), 3,17 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 1,92 (1 H, m), 0,87 (6H, d, *J* = 6,7 Hz).  
 MS (ES+) *m/z* 352,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 351,45).

**10 Ejemplo 32****Ciclopropilmetil-[5-(morfolina-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina**

- El compuesto del título se aisló con un rendimiento de un 66 %.  
 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,34 (1H, s), 3,55 (4H, m), 3,18 (2H, dd, *J* = 5,3, 6,8 Hz), 3,08 (4H, m), 6,92 (1H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,06 (1H, m), 0,42 (2H, m), 0,20 (2H, m).  
 MS (ES+) *m/z* 344,1 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 343,43).

**Ejemplo 33**

20

**Etilamida del ácido 2-etilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico**

- Se disolvió cloruro de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfonilo (0,15 g; 0,50 mmol) en acetonitrilo seco  
 25 de añadir etilamina (2 M en tetrahidrofurano, 2,5 ml; 5,0 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se recogió en diclorometano y solución de hidrogenocarbonato sódico. La extracción con diclorometano, secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente dio una goma de color pardo que se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 4:1). El producto del título etilamida del ácido 2-etilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico se aisló en forma de un  
 30 polvo de color blanco (43 mg, 31 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,29 (1 H, s), 7,14 (1 H, s), 6,50 (1H, s), 3,34 (2H, m), 2,98 (2H, m), 1,16 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 0,97 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).  
 MS (ES+) *m/z* 276,0 (M+H)<sup>+</sup> (Pm: 275,35).

**35 Ejemplo 34**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, o sea adquirieron de fuentes disponibles públicamente:

- 40 (1) 1-[3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-etanona;  
 (2) 1-[3-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]etanona;  
 (3) [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina;  
 (4) (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoxi-etil)-amina;  
 (5) [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;  
 45 (6) [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;  
 (7) N-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;  
 (8) (2-Metoxi-etil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 (9) (2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 (10) Ciclopropilmetil-[5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 50 (11) (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;  
 (12) (4-Metoxi-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 (13) [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutilamina;  
 (14) [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxietil)-amina;  
 (15) (2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 55 (16) [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;  
 (17) N-(3-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-acetamida;  
 (18) Ciclopropilmetil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 (19) [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxietil)-amina;  
 (20) (Tetrahydro-piran-4-ilmetil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina  
 60 (21) 1-(3-[2-[(Tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-etanona;  
 (22) 1-[3-[2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-etanona;  
 (23) [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amina;  
 (24) 4-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenol;  
 (25) 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2-metoxifenol;  
 65 (26) N-(3-[2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-acetamida;  
 (27) [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;

- (28) N-{3-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- (29) [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- (30) Isobutil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 5 (31) [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;
- (32) Isobutil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (33) [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxibencil)-amina;
- (34) [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina;
- (35) Isobutil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (36) Bencil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 10 (37) (4-Fluoro-bencil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (38) [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluorobencil)-amina;
- (39) Ciclopropilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (40) 4-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
- (41) N-{3-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- 15 (42) 4-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2-metoxifenol;
- (43) Bencil-[5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (44) 1-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- (45) (4-Fluoro-bencil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (46) (2-Metoxi-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 20 (47) Ciclohexil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (48) (2-Piridin-2-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (49) 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
- (50) N-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- (51) 2-Metoxi-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
- 25 (52) 4-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo;
- (53) [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina;
- (54) Ciclopropilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (55) Isobutil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (56) [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina;
- 30 (57) (4-Fluoro-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (58) 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenol;
- (59) Ciclopropilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (60) (2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (61) 3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida;
- 35 (62) Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (63) Isobutil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (64) [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;
- (65) 1-{3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- (66) (5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- 40 (67) (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (68) [5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- (69) [5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- (70) Isobutil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (71) Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 45 (72) 3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
- (73) [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- (74) Furan-2-ilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (75) Ciclopropilmetil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (76) (2-Metoxi-etil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 50 (77) [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- (78) (5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- (79) Ciclopropilmetil-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (80) 3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- (81) (2-Metil-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 55 (82) [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina;
- (83) N-{3-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- (84) Isobutil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (85) (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- (86) Ciclopropilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 60 (87) [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)amina;
- (88) 4-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenol;
- (89) Ciclopropilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (90) Bencil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (91) Isobutil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 65 (92) Bencil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (93) Ciclopropilmetil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;

- (94) (4-Fluoro-bencil)-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 (95) 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;  
 (96) (4-Metoxi-bencil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 (97) [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina;  
 5 (98) 1-(3-{2-[(Benzo[1.3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanona;  
 (99) Furan-2-ilmetil-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 (100) (4-Fluoro-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 (101) [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina;  
 (102) [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina;  
 10 (103) N-(2-Hidroxi-etil)-4-{2-[(tetrahidropirán-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzamida;  
 (104) Ciclohexil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 (105) (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetilamina;  
 (106) [5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;  
 (107) [5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;  
 15 (108) Benzo[1.3]dioxol-5-ilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 (109) Benzo[1.3]dioxol-5-ilmetil-[5-(4-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 (110) [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina;  
 (111) 1-[3-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]etanona;  
 (112) (2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 20 (113) Bencil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina.

### Ejemplo 35

Los siguientes ejemplos también se prepararon de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento.

- 2-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-acetamida;  
 Ácido [5-(3-ciano-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-acético;  
 2-[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-acetamida;  
 30 (2-Piperidin-1-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 4-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;  
 [5-(3,5-Difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;  
 Ciclopropilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;  
 4-(2-Fenilsulfanil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilamino)-benzonitrilo;  
 35 (3-Fluoro-fenil)-(2-fenoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-amina;  
 (2-Metoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina;  
 Ciclopropilmetil-[5-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 4-[(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida;  
 4-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo;  
 40 [5-(3-Amino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-[2-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amina;  
 Ácido 3-[2-(2-pirazin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 1-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanona;  
 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(1H-pirrol-2-ilmetil)-amina;  
 2-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etanol;  
 45 2-(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-etanol;  
 1-[2-[5-(3-Metanosulfonil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil]-imidazolidin-2-ona;  
 (3-Imidazol-1-il-propil)-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 4-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;  
 Ácido (E)-3-(4-{2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acrílico;  
 50 Ácido (E)-3-(4-{2-[(S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acrílico;  
 Ácido 4-[2-(4-metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 Ácido 4-[2-(3,4-dicloro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 Ácido 4-[2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 [5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;  
 55 Ácido (E)-3-[4-(2-propilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-acrílico;  
 Ácido (E)-3-(4-{2-(3,4-dicloro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acrílico;  
 Ácido 4-[2-(3-cloro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 Ácido (E)-3-(4-{2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acrílico;  
 (4-Fluoro-bencil)-[5-(1H-indol-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 60 Ciclopropilmetil-[5-(1H-indol-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;  
 (5-(4-Amino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;  
 Ácido (E)-3-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acrílico;  
 Ácido 4-[[2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbonil]-amino]-benzoico;  
 (3-Acetil-fenil)-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico;  
 65 [2-(3,4-Dicloro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido etanosulfónico;  
 (4-Metoxi-bencil)-(5-feniletinil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;

- 4-[(5-Ciclohexil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida;  
 Ácido 4-[2-(3,4-dicloro-bencilamino)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 2-(6-Fluoro-5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-etanol;  
 3-Acetilamino-N-[2-(3,4-dicloro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-propionamida;  
 5 Ácido {[2-(3,4-dicloro-bencilamino)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbonil]-amino}-acético;  
 Ácido 4-[2-(3-cloro-benzoilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 Ácido 4-[2-(metilcarbamoilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 N-[5-(3-Acetil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-propionamida;  
 10 2-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-iloxi]-N-metilacetamida;  
 Ácido 4-(2-feniletinil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzoico;  
 Ácido 3-[2-(3-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilamino]-benzoico;  
 1-(4-[5-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil)-etanona;  
 [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;  
 [5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;  
 15 Ácido 4-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;  
 [5-(1H-Indol-2-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;  
 [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;  
 2-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-butan-1-ol;  
 [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-propil-amina;  
 20 4-[[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida;  
 2-(4-Cloro-3-fluoro-benciloxi)-5-morfolin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;  
 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2,2-dimetilpropil)-amina;

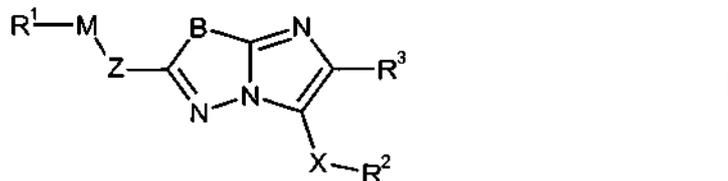
**Ejemplo 36**

- 25 Los compuestos de los ejemplos se sometieron a ensayo en los ensayos biológicos que se han descrito anteriormente y se descubrió que exhiben una inhibición de un 50 % de PIM-1 o PIM-2 (según sea apropiado) a una concentración de 50  $\mu$ M o inferior (por ejemplo a una concentración de 10  $\mu$ M).
- 30 Por ejemplo, los siguientes compuestos representativos de los ejemplos exhibieron el siguiente porcentaje aproximado de inhibición de PIM-1 a una concentración de 10  $\mu$ M.

Ej.	Porcentaje de inhibición de PIM-1 a 10 $\mu$ M
4	83
15	89
18	82
34(3)	97
34(4)	71
34(5)	98
34(8)	98
34(10)	77
34(12)	58
34(14)	96
34(16)	99
34(22)	82
34(33)	84
34(39)	82
34(40)	100
34(57)	73
34(58)	97
34(65)	77

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5

en la que:

B representa -S-;

10 Z representa un enlace directo, -O-, -S-,  $-(CH_2)_n-N(R^a)-$  o  $-(CH_2)_n-NH-CO-$  en los que, en cada caso, el primer guión está unido al 5,5-biciclo requerido;

n representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, 0, 1 o 2;

M representa un enlace directo o alquileo  $C_{1-3}$ ;

15  $R^1$  representa  $-CO_2H$  o una amida del mismo, alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $A^1$ ), cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^1$  y  $B^2$ , respectivamente), arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^3$  y  $B^4$ , respectivamente);

20 X representa un enlace directo, -O-,  $-(CH_2)_m-N(R^d)-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-CO-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$  o alquileo  $C_{1-3}$  en los que, en cada caso, el primer guión está unido al 5,5-biciclo requerido;

m representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, 0, 1 o 2;

25  $R^2$  representa halo, alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $A^3$ ), cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^6$ ), arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $B^7$  y  $B^8$ , respectivamente);

pero en la que:

(i) cuando X representa un enlace directo, entonces  $R^2$  no representa halo;

30  $A^1$  y  $A^3$  representan independientemente halo,  $-OR^e$ ,  $-C(O)_2R^e$ ,  $-N(R^e)-C(O)-R^e$  o fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-OR^e$ );

$B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $B^4$ ,  $B^6$ ,  $B^7$  y  $B^8$  representan independientemente halo,  $-OR^e$ ,  $-C(O)_2R^e$ ,  $-C(O)R^e$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-SO_2N(R^e)_2$ ,  $-N(R^e)_2$  y/o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo,  $-OR^e$  y  $-C(O)_2R^e$ ;

35

$B^1$ ,  $B^2$  y  $B^6$  pueden representar alternativa e independientemente =O;

$R^3$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-2}$  o flúor;

$R^a$ ,  $R^d$  y  $R^e$  representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan en el presente documento, hidrógeno y/o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y  $-OR^h$ ;

40

$R^h$  representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo,

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, con la condición de que cuando:

45

(b) Z, M y X representan enlaces directos,  $R^1$  y  $R^3$  representan  $-CH_3$ , entonces  $R^2$  no representa metilo sustituido con  $-OH$ ;

(d) Z y M representan enlaces directos,  $R^3$  representa  $-CH_3$ , entonces:

50

(I) cuando  $R^1$  representa 4-metoxifenilo,  $-X-R^2$  no representa  $-CH_2-C(O)OCH_3$ ,  $-C(=C(H)-CH_2CH_3)-C(O)-OCH_3$  o  $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$ ;

(II) cuando  $R^1$  representa *tert*-butilo,  $-X-R^2$  no representa  $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$ ;

55

(e) Z y M representan enlaces directos,  $R^1$  representa  $-CH_3$ ,  $R^3$  representa hidrógeno, entonces  $R^2$  no representa fenilo sin sustituir cuando X representa un enlace directo;

(h) Z, M y X representan enlaces directos, entonces:

(I) cuando  $R^1$  representa 4-clorofenilo o fenilo sin sustituir, entonces  $R^2$  no representa fenilo sin sustituir o 4-

clorofenilo;

(II) cuando R<sup>1</sup> representa 4-metoxifenilo, entonces R<sup>2</sup> no representa 4-clorofenilo o fenilo sin sustituir;

(j) Z, M y X representan enlaces directos, R<sup>3</sup> representa H, entonces:

(I) R<sup>2</sup> no representa 4-fluoro-1-naftilo cuando R<sup>1</sup> representa pentilo, butilo o isopropilo;

(II) R<sup>2</sup> no representa 3-cloro-4-fluoro-1-naftilo cuando R<sup>1</sup> representa pentilo, metilo o etilo;

(III) R<sup>2</sup> no representa 3-metil-4-fluoro-1-naftilo cuando R<sup>1</sup> representa pentilo, metilo, etilo o n-propilo;

(IV) R<sup>2</sup> no representa 2-metil-4-fluoro-1-naftilo cuando R<sup>1</sup> representa trifluorometilo;

(k) X y M representan enlaces directos, R<sup>2</sup> representa metilo, R<sup>3</sup> representa etilo, entonces:

(I) cuando Z representa -NHC(O)-, entonces R<sup>1</sup> no representa metilo sin sustituir;

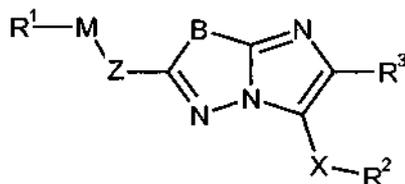
(l) X, M y Z representan todos enlaces directos, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan -CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no representa -CH<sub>3</sub> o fenilo sin sustituir;

(m) X representa un enlace directo, Z representa -S-, M representa -CH<sub>2</sub>- (es decir metileno) y R<sup>1</sup> representa fenilo sin sustituir, entonces:

(II) cuando R<sup>3</sup> representa hidrógeno, entonces R<sup>2</sup> no representa -CH<sub>3</sub>;

(o) X, Z y M representan todos enlaces directos, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, entonces R<sup>2</sup> no representa 1-piperidinilo cuando R<sup>1</sup> representa fenilo sin sustituir.

2. Un compuesto de fórmula I,



en la que:

B representa -S-;

Z representa un enlace directo, -O-, -S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>a</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CO- en los que, en cada caso, el primer guión está unido al 5,5-biciclo requerido;

n representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, 0, 1 o 2;

M representa un enlace directo o alquileno C<sub>1-3</sub>;

R<sup>1</sup> representa -CO<sub>2</sub>H o una amida del mismo, alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>1</sup>), cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup>, respectivamente), arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>3</sup> y B<sup>4</sup>, respectivamente);

X representa un enlace directo, -O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>d</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>d</sup>)- o alquileno C<sub>1-3</sub> en los que, en cada caso, el primer guión está unido al 5,5-biciclo requerido;

m representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, 0, 1 o 2;

R<sup>2</sup> representa halo, alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>3</sup>), cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>6</sup>), arilo o heteroarilo (estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre B<sup>7</sup> y B<sup>8</sup>, respectivamente);

pero en la que:

(i) cuando X representa un enlace directo, entonces R<sup>2</sup> no representa halo;

A<sup>1</sup>, A<sup>3</sup> representan independientemente halo, -OR<sup>e</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>e</sup>)-C(O)-R<sup>e</sup> o fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -OR<sup>e</sup>);

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, B<sup>4</sup>, B<sup>6</sup>, B<sup>7</sup> y B<sup>8</sup> representan independientemente halo, -OR<sup>e</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>e</sup>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> y/o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR<sup>e</sup> y -C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; o,

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> y B<sup>6</sup> pueden representar alternativa e independientemente =O;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> o flúor;

R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> representan independientemente, en cada ocasión cuando se usan en el presente documento, hidrógeno y/o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y -OR<sup>h</sup>; R<sup>h</sup> representa, en cada ocasión cuando se usa en el presente documento, hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo,

5

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando:

10

(b) Z, M y X representan enlaces directos, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan -CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no representa metilo sustituido con -OH;

(h) Z, M y X representan enlaces directos, entonces:

15

(l) cuando R<sup>1</sup> representa 4-clorofenilo o fenilo sin sustituir, entonces R<sup>2</sup> no representa fenilo sin sustituir o 4-clorofenilo;

(ll) cuando R<sup>1</sup> representa 4-metoxifenilo, entonces R<sup>2</sup> no representa 4-clorofenilo o fenilo sin sustituir;

para su uso como compuesto farmacéutico.

20

3. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

R<sup>a</sup> y R<sup>d</sup> representan independientemente H;

m y n representan independientemente 0; y/o

R<sup>h</sup> representa H o alquilo C<sub>1-2</sub>.

25

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

30

6-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-1H-indol;

[4-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]metanol;

5-(4-Fluorofenil)-2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

2-Fenil-5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

1-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;

1-{3-[2-(3,4-Diclorobencil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;

4-[2-(4-Fluorobencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

35

[6-Cloro-5-(4-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina;

[6-Cloro-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;

1-{3-(6-Cloro-2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil}-etanona;

[6-Cloro-5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina;

Ciclopropilmetil-(5-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;

40

Bencil-metil-amida del ácido 2-dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico;

{3-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-dimetilamina;

4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

{5-[3-Dimetilamino-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxifenil)amina;

45

1-{3-[(2-Dimetilamino-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanona;

1-{3-[(2-Isobutilamino-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanona;

1-{3-[(2-Metoxi-etilamino)-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanona;

{5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metoxi-etil)-amina;

50

{5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina; y

{5-[(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-isobutil-amina.

5. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

55

N-{4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;

N-{4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;

Fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

(4-Fluoro-bencil)-[5-(morfolina-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

Etilamida del ácido 2-(4-fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

Fenilamida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

60

Fenil-amida del ácido 2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

Ciclopropilmetil-[5-(morfolina-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina; y

Etilamida del ácido 2-etilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

65

6. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 4 (como dependiente de la reivindicación 2), o un solvato o una sal farmacéuticamente

aceptables del mismo, o un compuesto como se define en la reivindicación 5, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

5 7. Un compuesto, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 pero sin las condiciones, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, una enfermedad inflamatoria, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y reestenosis postquirúrgicas, una afección viral, una afección parasitaria y un trastorno neurodegenerativo.

15 8. Uso de un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 pero sin las condiciones, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, una enfermedad inflamatoria, inmunosupresión, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y reestenosis postquirúrgicas, una afección viral, una afección parasitaria y un trastorno neurodegenerativo.

20 9. Un compuesto para el uso como se reivindica en la reivindicación 7, o el uso como se reivindica la reivindicación 8 en el que la enfermedad es cáncer.

10. Un producto de combinación que comprende:

25 (I)

(A) un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 pero sin las condiciones, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo; y  
(B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa,

30 en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables;

35 (II) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 pero sin las condiciones, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables; y/o

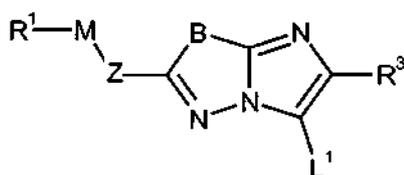
(III) un kit de partes que comprende los componentes:

40 (a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 pero sin las condiciones, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables; y  
(b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o una enfermedad proliferativa en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables,

45 proporcionándose cada uno de los componentes (a) y (b) en una forma que es adecuada para la administración conjunta con el otro.

50 11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, proceso que comprende:

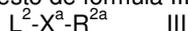
55 (i) para los compuestos de fórmula I en la que X representa un enlace directo y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o para los compuestos de fórmula I en la que X representa un grupo conector alquilenos C<sub>1-3</sub> y R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II,



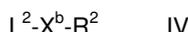
II

en la que L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, y Z, M, R<sup>1</sup>, B y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación

1, con un compuesto de fórmula III,



o un compuesto de fórmula IV,



respectivamente, en las que  $L^2$  representa  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OR^{wx})_2$ ,  $-Sn(R^{wx})_3$ , en los que cada  $R^{wx}$  representa independientemente un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o, en el caso de  $-B(OR^{wx})_2$ , los grupos  $R^{wx}$  respectivos se pueden unir conjuntamente para formar un grupo cíclico 4 a 6 miembros,  $X^a$  representa un enlace directo,  $R^{2a}$  representa alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se define en la reivindicación 1,  $X^b$  representa alquileno  $C_{1-3}$  (opcionalmente sustituido como en la definición de X en la reivindicación 1) y  $R^2$  es como se define en la reivindicación 1;

(ii) para los compuestos de fórmula I en la que X representa  $-O-$  o  $-N(R^d)-$ , la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula V,



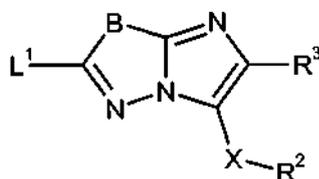
en la que  $X^c$  representa  $-O-$  o  $-N(R^d)-$ , y  $R^2$  es como se define en la reivindicación 1;

(iii) para los compuestos de fórmula I en la que Z representa  $-(CH_2)_n-N(R^a)-$  u  $-O-$ , M representa un enlace directo, y  $R^1$  representa alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que Z representa  $-(CH_2)_n-N(R^a)-$  u  $-O-$ , M representa un enlace directo, y  $R^1$  representa H, con un compuesto de fórmula VI,



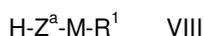
en la que  $L^1$  es como se ha definido anteriormente y  $R^{1a}$  representa alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se define con respecto a los sustituyentes  $R^1$  correspondientes en la reivindicación 1;

(iv) para los compuestos de fórmula I en la que Z representa  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-(CH_2)_n-N(R^a)-$  en donde n representa 0, la reacción de un compuesto de fórmula VII,



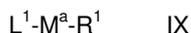
VII

en la que B, X,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la reivindicación 1 y  $L^1$  es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula VIII,



en la que  $Z^a$  representa  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-N(R^a)-$ , y  $R^a$ ,  $R^1$  y M son como se definen en la reivindicación 1;

(v) para los compuestos de fórmula I en la que Z representa un enlace directo y M representa alquileno  $C_{1-3}$ , la reacción de un compuesto de fórmula VIII como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula IX,



en la que  $M^a$  representa alquileno  $C_{1-3}$ , y  $R^1$  y  $L^1$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones de reacción tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la etapa del proceso (i);

(vii) para los compuestos de fórmula I en la que Z representa  $-NHC(O)-$ , la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que Z representa  $-N(R^a)-$ ,  $R^a$  representa H, M representa un enlace directo y  $R^1$  representa hidrógeno, con un compuesto de fórmula X,



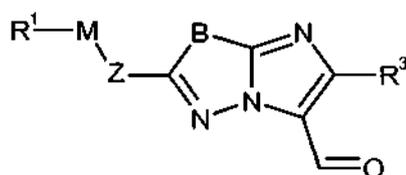
en la que  $L^1$  es como se ha definido anteriormente,  $Q^1$  representa  $-C(O)-$ , y M y  $R^1$  son como se definen en la reivindicación 1;

(viii) para los compuestos de fórmula I en la que X representa  $-NH-$  y  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, la aminación reductora de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que X representa  $-NH-$  y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, con un compuesto de fórmula XI,  

$$\text{R}^{2b}\text{-CHO} \quad \text{XI}$$

5 en la que R<sup>2b</sup> representa alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>3</sup>, en el que A<sup>3</sup> se define en la reivindicación 1;  
 (ix) para los compuestos de fórmula I en la que X representa -CH<sub>2</sub>-NH-, la aminación reductora de un compuesto de fórmula XII,

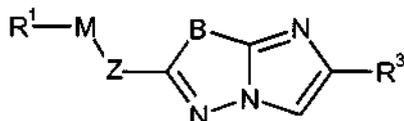


XII

10 en la que Z, M, R<sup>1</sup>, B y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XIII,



15 en la que R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1;  
 (x) para los compuestos de fórmula I en la que X representa -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)- y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido (de modo que se forma una amina secundaria o terciaria), o, para los compuestos de fórmula I en la que -X-R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto -CH<sub>2</sub>- pertinente a través de un átomo de nitrógeno del grupo heterocicloalquilo (de modo que se forma un resto amino terciario; por ejemplo -CH<sub>2</sub>-[4-morfolinilo]), la reacción de un compuesto de fórmula XIII A,



XIII A

25 en la que Z, M, R<sup>1</sup>, B y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1, con formaldehído y un compuesto de fórmula XIII B,



30 en la que X<sup>d</sup> representa -N(R<sup>d</sup>)- y R<sup>2d</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub> (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre A<sup>3</sup>) (de modo que se forma una amina secundaria o terciaria), o con un compuesto de fórmula XIII C,



35 en la que het<sup>a</sup> representa un grupo heterocicloalquilo que contiene un resto -N(H)- que es integral al grupo cíclico;

(xii) para los compuestos de fórmula I en la que X representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>d</sup>)-, la reacción de un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula I pero en la que X representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OH con un compuesto de fórmula XIV,



en la que R<sup>d</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

45 (xiii) para los compuestos de fórmula I en la que hay un grupo -CH<sub>2</sub>- presente, la reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que hay un grupo -C(OH)- presente;

(xv) para los compuestos de fórmula I en la que hay un grupo -NH<sub>2</sub> presente, la reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que hay un grupo -NO<sub>2</sub> presente.

50 12. Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica como se define en la reivindicación 6, proceso que comprende poner en asociación un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 (como dependiente de la reivindicación 2), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto como se define en la reivindicación 5, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

- 5 13. Un proceso para la preparación de un producto de combinación como se define en la reivindicación 10, proceso que comprende poner en asociación un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 pero sin las condiciones, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de cáncer y/o de una enfermedad proliferativa, y al menos un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.