

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 753**

51 Int. Cl.:

C07D 285/08 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2010 E 10759940 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2451794**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-tiazolidin-3-ona y su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

08.07.2009 US 213735 P

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

26.04.2016

73 Titular/es:

**BALTIC BIO AB (100.0%)
Sufflörgränd 14 Box 489
90109 Umeå, SE**

72 Inventor/es:

**WESTMAN, JACOB;
HALLETT, ALLAN y
VAGBERG, JAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 567 753 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,4-tiazolidin-3-ona y su uso en el tratamiento del cáncer

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos farmacéuticamente útiles. La invención también se refiere a tales compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 Antecedentes de la invención

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) representa un nuevo blanco para el tratamiento de varias enfermedades que incluyen el cáncer.

15 La adiposidad excesiva está asociada con diferentes grados de aumento del riesgo de desarrollar cáncer, tal como adenomas colorrectales, cáncer de la mama (posmenopáusico), cáncer endometrial, cáncer del riñón, adenocarcinoma esofágico, cáncer del ovario, cáncer de la próstata, cáncer pancreático, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del hígado y cáncer cervical (Calle y Kaaks (2004), *Nature Reviews Cancer*, 4, 579-591).

20 Las investigaciones han demostrado que las células de cáncer requieren altas tasas de síntesis de ácido graso y proteína para su crecimiento invasivo y supervivencia. Los estudios han mostrado que es posible inhibir la proliferación de células de cáncer usando activadores de AMPK. Los efectos se asocian con regulación negativa de mTOR y eEF2. Los activadores de AMPK también suprimen la síntesis de lípido en células de tumor. También se ha mostrado que existe un vínculo entre la AMPK y otros blancos contra el cáncer, tal como la activación de LKB1 y caspasa 3.

25 Las células cancerosas utilizan glucosa a una tasa más alta en comparación con las células normales (Warburg O, 1956). En lugar de la fosforilación oxidativa mitocondrial para producir ATP, las células cancerosas metabolizan la glucosa mediante hidrólisis.

30 Los estudios recientes sugieren que la hiperinsulinemia se correlaciona, entre otras cosas, con la incidencia de cáncer de colon y cáncer letal de mama y próstata.

35 La elevación de los ácidos grasos libres (FFA) en el plasma estimula las células β pancreáticas y es una causa de hiperinsulinemia.

En el cáncer de próstata se ha mostrado que la hiperinsulinemia es un factor prospectivo de riesgo de muerte y los datos apoyan que el nivel de insulina se podría utilizar como un marcador de la prognosis del cáncer de próstata (Hammarsten and Högstedt (2005), *European Journal of Cancer*, 41, 2887).

40 Varios mecanismos pueden vincular la hiperinsulinemia con la incidencia y desenlace del cáncer de mama. En primer lugar, la hiperinsulinemia crónica aumenta la producción de testosterona y estrógeno en el ovario e inhibe la producción hepática de la globulina de unión de hormona sexual, un perfil de hormonas sexuales que se asocia con el cáncer de la mama. En segundo lugar, la hiperinsulinemia suprime la producción hepática de la proteína 1 de unión del factor de crecimiento similar a insulina (IGFBP-1), y por lo tanto aumenta los niveles en circulación de IGF-1, que tiene un efecto mitogénico potente sobre el tejido de la mama. En tercer lugar, la insulina misma puede tener un efecto mitogénico directo sobre las células cancerosas de la mama.

50 El estudio de Hardy *et al.* ((2005), *J. Biol. Chem.* 280, 13285) muestra que los FFA estimulan directamente el crecimiento de las células de cáncer de mama de una manera dependiente de GPR40. Más aún, estudios de expresión realizados sobre tejido de tumor aislado de 120 pacientes de cáncer de mama, muestran una expresión frecuente de GPR40, enfatizando la relevancia clínica de los hallazgos de Hardy (véase por ejemplo Ma *et al.*, *Cancer Cell* (2004) 6, 445).

55 Otro estudio de expresión sobre material clínico de pacientes de cáncer de colon sugiere que mecanismos similares también podrían ser relevantes en esta malignidad (véase http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo/gds/gds_browse.cgi?gds=1263).

60 En general, las células cancerosas muestran un metabolismo aberrante en comparación con las células no transformadas. Las células neoplásicas sintetizan lípidos en una magnitud mucho mayor que sus contrapartes normales y metabolizan la glucosa diferentemente. Se ha sugerido que este metabolismo aberrante constituye un blanco terapéutico. Alterando una o, preferentemente, varias de las rutas que controlan el metabolismo celular, las células de cáncer serían más sensibles que las células no transformadas, creando así una ventana terapéutica. Los ejemplos de rutas/blancos incluyen agentes que afectan la glicólisis, la ruta de síntesis de lípido, agentes que activan el AMPK y agentes que afectan la función mitocondrial.

65

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima proteína cinasa que consiste en tres subunidades de proteína y es activada por hormonas, citocinas, ejercicio y estrés, que disminuyen el estado energético celular (por ejemplo, privación de glucosa). La activación de AMPK incrementa procesos que generan adenosina 5'-trifosfato (ATP) (por ejemplo, la oxidación de ácido graso) y reprime otros, tales como la síntesis de ácido graso, glicerolípido y proteína, que consumen ATP, pero no son estrictamente necesarios para la supervivencia. Inversamente, cuando las células se encuentran con un exceso sostenido de glucosa, la actividad de AMPK disminuye y se incrementa la síntesis de ácido graso, glicerolípido y proteína. Por lo tanto, la AMPK es una enzima proteína cinasa que desempeña una función importante en la homeostasis de la energía celular. Por lo tanto, la activación de AMPK se acopla con efectos reductores de glucosa y activa otros efectos biológicos que incluyen la inhibición de la síntesis de colesterol, lipogénesis, síntesis de triglicérido y reducción de hiperinsulinemia.

Dado lo anterior, la AMPK es un blanco preferido para el tratamiento del síndrome metabólico, y especialmente para la diabetes de tipo 2. La AMPK también está implicada en varias rutas que son importantes para muchas enfermedades diferentes (por ejemplo, la AMPK también está implicada en varias rutas que son importantes en trastornos del SNC, fibrosis, osteoporosis, falla cardíaca y disfunción sexual).

La AMPK también está implicada en varias rutas que son importantes en el cáncer. Varios supresores de tumor son parte de la ruta de AMP. La AMPK actúa como un regulador negativo de la ruta de TOR de mamífero (mTOR) y EF2, que son reguladores clave del crecimiento y proliferación celular. Por lo tanto, el desequilibrio puede estar asociado con enfermedades tales como el cáncer (y también la diabetes). Por lo tanto, los activadores de AMPK pueden ser de utilidad como fármacos anticancerosos.

Se sabe que los fármacos antidiabéticos actuales (por ejemplo, metformina, glitazona) no son activadores de AMPK significativamente potentes, sino que solamente activan la AMPK indirectamente y con baja eficacia. Sin embargo, debido a los efectos biológicos de la activación de AMPK en la célula, los compuestos que son activadores de AMPK y, preferentemente los activadores directos de AMPK, pueden tener utilidad como fármacos anticancerosos y también para el tratamiento de muchas otras enfermedades.

La mención o exposición en esta especificación de un documento publicado aparentemente antes, no necesariamente se toma como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o del conocimiento general común sobre la misma.

En toda esta divulgación se hace referencia a varias publicaciones, patentes y especificaciones de patentes publicadas, por medio de una cita de identificación.

Keilen *et al.*, Acta Chem. Scand. 1988, B42, 362-366, describen la formación de 1,2,4-tiadiazolo pirimidinonas activadas. También se divulga una 1,2,4-tiadiazol-3-ona específica. Sin embargo, el documento no divulga ningún efecto biológico asociado con los compuestos divulgados, ni tampoco divulga 1,2,4-tiadiazol-3-onas sustituidas en la posición 5 con un derivado de amida o amina que lleva al menos un anillo aromático sustituido.

Kaugars *et al.*, J. Org. Chem. 1979, 44(22), 3840-3843, describen derivados de fenilurea 5-fenil- y 5-metil-sustituidos de 1,2,4-tiadiazol-3-ona, que están sustituidos en la posición 2 con un grupo metilo. No se menciona ningún efecto biológico asociado con los compuestos divulgados.

Cho *et al.* J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 1645-1649, divulgan varias 1,2,4-tiadiazol-3-onas. Sin embargo, no se divulga tal 1,2,4-tiadiazol-3-onas en la que la posición 2 y la posición 5 contengan sustituyentes que llevan un anillo aromático.

La patente de Estados Unidos n.º 4.093.624 describe compuestos de 1,2,4-tiadiazolidin-3-ona que tienen actividad antimicrobiana, que están sustituidos con un -NH₂ o NHAc en la posición 5, y H o ribofuranosilos en la posición 2. No hay divulgación de 1,2,4-tiadiazol-3-onas en las que la posición 2 y la posición 5 contengan sustituyentes que llevan un anillo aromático.

Castro *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 495-510, describen derivados de tiadiazolidinona como inhibidores de GSK-3β que son potencialmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. No hay mención de que tales compuestos puedan ser útiles como activadores de AMPK. Además, no hay divulgación de tales 1,2,4-tiadiazol-3-onas sustituidas en la posición 5 con un derivado de amida o amina que llevan al menos un anillo aromático sustituido.

Martinez *et al.* Bioorg. Med. Chem. 1997, 7, 1275-1283 describen derivados de arilimino-1,2,4-tiadiazolidinona como abridores del canal de potasio que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades que incluyen la contracción de músculo liso (por ejemplo hipertensión). Sin embargo, no hay revelación de tiadiazolidinonas sustituidas en la posición 2 con un grupo aromático.

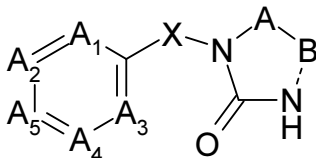
La publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2003/0195238 describe derivados de tiadiazolidina como inhibidores de GSK-3β que son potencialmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Sin

embargo, este documento se refiere principalmente a tiadiazolidinas sustituidas con dos grupos carbonilo/tiocarbonilo (formando con ello una 3,5-tiadiazolidina o 3-tioxo-5-oxo-tiadiazolidina). Además, se refiere principalmente a compuestos en los que los dos átomos de nitrógeno de la tiadiazolidina están sustituidos. El documento no se refiere a tiadiazolidinas sustituidas en la posición 2 con un grupo que lleva un grupo aromático y en la posición 5 con un derivado amino o amido que lleva un anillo aromático.

Las solicitudes de patente internacional WO 2007/010273 y WO 2007/010281 divulgan ambas, por ejemplo, compuestos de tiazolidin-4-ona y 1,1-dioxo-1,5-dihidro-[1,4,2]ditiazol que son capaces de antagonizar el efecto estimulador de FFA sobre la proliferación celular cuando se prueban en un ensayo que utiliza una línea de células de cáncer de mama humanas (MDA-MB-231). Por lo tanto, tales compuestos están indicados en el tratamiento del cáncer o como moduladores de FFA. Sin embargo, estos documentos no divulgan ni sugieren las tiadiazolidinonas. L'Abbé *et al.*, J. Hetero. Chem., 27(4), 1990, 1059 se titula "1,3-dipolar cycloadditions of alkyl azides with picryl isothiocyanate: isolation of stable monoadducts".

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con las realizaciones de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I como se define en la Reivindicación 1. También se divulga un compuesto de fórmula I,



en la que:

A representa C(=N-W-D) o S;
B representa S o C(-NH-W-D);
cuando:

A representa C(=N-W-D) y B representa S, después el enlace entre B y el átomo de NH es un enlace sencillo;
o

A representa S y B representa C(-NH-W-D), después el enlace entre B y el átomo de NH es un enlace doble;

X representa $-Q-[CR^xR^y]_{n-}$;

W representa $-[CR^xR^y]_{m-}$ o $-C(O)-[CR^xR^y]_{p-}$;

Q representa un enlace, $-N(R^3)-$, $-S-$, u $-O-$;

A₁ a A₅ representan respectivamente C(R¹), C(R²), C(R³), C(R⁴) y C(R⁵), o alternativamente hasta dos de A₁ a A₅ pueden representar independientemente N;

D representa fenilo, piridilo, pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁶;

R^x y R^y, en cada ocasión que se usan en el presente documento, se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆ (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), arilo (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), o R^x y R^y se enlazan para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo no aromático de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o alquilo C₁₋₆ (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno);

R¹ a R⁵ representan independientemente H, halógeno, $-R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^7)_3^+$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NH(O)R^7$, $-SO_3R^7$, arilo o heteroarilo (estos mismos grupos arilo y heteroarilo sustituidos opcional e independientemente con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y R¹⁶), o dos cualesquiera de R¹ a R⁵ que son adyacentes entre sí se enlazan opcionalmente para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$;

R⁶ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, ciano, $-NO_2$, halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-NR^9R^{10}$, $-SR^{11}$, $-Si(R^{12})_3$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{15a}R^{15b}$, $-S(O)_2NR^{15c}R^{15d}$, arilo o heteroarilo (estos mismos grupos arilo y heteroarilo sustituidos opcional e independientemente con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y R¹⁶), o dos grupos R⁶ cualesquiera que son adyacentes entre sí se enlazan opcionalmente para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$;

R⁷, en cada ocasión que se usa en el presente documento, se selecciona de H o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo (en el que los últimos cuatro grupos están sustituidos opcionalmente con uno o más

átomos de halógeno);

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de H, o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} , arilo y heteroarilo, o R^{7a} y R^{7b} están enlazados opcionalmente para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$;

R^a , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} y R^{15d} , en cada ocasión que se usan en el presente documento, representan independientemente H o R^{16} ;

R^{16} , en cada ocasión que se usa en el presente documento, representa alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

n representa 0 o, más preferentemente, 1 o 2;

m representa 2 o, más preferentemente, 1 o 0;

p representa 2 o, más preferentemente, 1 o 0;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo; con la condición de que cuando D es fenilo, después al menos uno de A_1 a A_5 no es (C-H) y/o D está sustituido con uno o más grupos $-R^6$.

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

Los ejemplos de las sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y de metales, tales como sodio, magnesio o, preferentemente, potasio y calcio.

Los "derivados farmacéuticamente funcionales" de los compuestos de fórmula I, como se definen en el presente documento, incluyen derivados de éster y/o derivados que tienen o proporcionan la misma función y/o actividad biológica que cualquier compuesto relevante. Por lo tanto, para los fines de esta invención, el término también incluye los profármacos de los compuestos de fórmula I.

El término "profármaco" de un compuesto relevante de fórmula I incluye cualquier compuesto que, después de su administración oral o parenteral, es metabolizado *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad detectable experimentalmente y en el transcurso de un tiempo predeterminado (por ejemplo durante un intervalo de administración de entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces al día)). Para evitar dudas, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración diferentes de la administración oral.

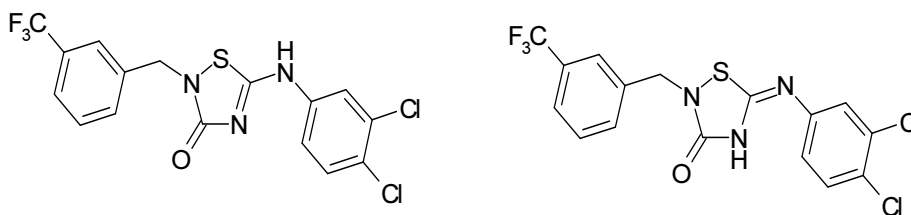
Los profármacos de los compuestos de fórmula I se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal manera que las modificaciones sean deshechas *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones normalmente se logran sintetizando el compuesto de origen con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen los compuestos de fórmula I en la que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo de un compuesto de fórmula I está unido a cualquier grupo que puede ser separado *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libres, respectivamente.

Los ejemplos de los profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, ésteres de grupos funcionales carboxilo, derivados N-acilo y bases de N-Mannich. Información general sobre profármacos se puede encontrar por ejemplo en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Para efectos de brevedad, los compuestos de fórmula I como se define en la Reivindicación 1 así como las sales y solvatos de tales compuestos, se denominan en adelante en su conjunto "los compuestos de fórmula I".

Los compuestos de fórmula I pueden contener enlaces dobles y por lo tanto pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada enlace doble individual. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir como regioisómeros y también pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los siguientes tautómeros se incluyen dentro del alcance de la invención:



Los compuestos de fórmula I contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden mostrar isomería óptica o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar usando las técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando las técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden hacer por reacción de los materiales iniciales ópticamente activos en condiciones que no causen racemización ni epimerización (es decir, un método de "pool de quiralidad"), por reacción del material inicial apropiado con un "auxiliar quiral" que subsiguientemente se puede remover en una etapa adecuada, por modificación (es decir, una resolución que incluye una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homóquiral, seguido por separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales, tales como cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral apropiado, todo en condiciones conocidas para el experto en la materia. Todos los estereoisómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarbilo no ramificado o ramificado, cíclico, saturado o insaturado (formando así por ejemplo un alqueno o alquino), que puede no estar sustituido o estar sustituido (por ejemplo con uno o más átomos de halógeno). Cuando el término "alquilo" se refiere a un grupo acíclico, preferentemente, es alquilo C₁₋₁₀, y muy de preferencia alquilo C₁₋₆ (tal como etilo, propilo (por ejemplo n-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo butilo ramificado o no ramificado), pentilo o, más preferentemente, metilo). Cuando el término "alquilo" es un grupo cíclico (que puede ser cuando se especifica el grupo "cicloalquilo"), preferentemente es cicloalquilo C₃₋₁₂, muy de preferencia cicloalquilo C₅₋₁₀ (por ejemplo C₅₋₇).

Cuando se usa en el presente documento, alquileo se refiere a alquileo C₁₋₁₀ (por ejemplo C₁₋₆), y preferentemente alquileo C₁₋₃, tal como pentileno, butileno (ramificado o no ramificado), preferentemente propileno (n-propileno o isopropileno), etileno o, más preferentemente, metileno (es decir, -CH₂-).

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

El término "arilo", cuando se usa en el presente documento, incluye grupos arilo C₆₋₁₄ (tal como C₆₋₁₃ (por ejemplo C₆₋₁₀)). Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y pueden tener entre 6 y 14 átomos de carbono de anillo, en los que al menos un anillo es aromático. El punto de unión de los grupos arilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema de anillo. Sin embargo, cuando los grupos arilo son bicíclicos o tricíclicos, están unidos al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Los grupos arilo C₆₋₁₄ incluyen fenilo, naftilo, etcétera, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y fluorenilo. Los grupos arilo más preferidos incluyen fenilo.

El término "heteroarilo" usado en el presente documento, se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de uno a cuatro heteroátomos) seleccionados preferentemente de N, O y S (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático monocíclico, bicíclico o tricíclico). Los grupos heteroarilo incluyen los que tienen entre 5 y 14 miembros (por ejemplo 10) y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son bicíclicos o tricíclicos, están enlazados al resto de la molécula por medio de un anillo aromático. Los grupos heterocíclicos que se pueden mencionar incluyen benzotiadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzotiadiazolilo), isotiocromanilo y, más preferentemente, acridinilo, benzoimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (que incluye 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (que incluye 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenodiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoselenodiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo (que incluye 1,6-naftiridinilo o, preferentemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (que incluye 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, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (que incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (que incluye 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo), etcétera. Cuando sea apropiado, los sustituyentes de los grupos heteroarilo pueden estar localizados en cualquier átomo del sistema de anillo, incluso un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema de anillo, incluso (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos

heteroarilo también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada. Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen piridilo, pirrolilo, quinolinilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, indolilo, pirazinilo, indazolilo, pirimidinilo, tiofenetilo, tiofenilo, piranilo, carbazolilo, acridinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, cinolinilo y pteridinilo.

Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen los grupos heteroarilo monocíclicos.

Para evitar dudas, cuando la identidad de dos o más sustituyentes de un compuesto de fórmula I pueda ser la misma, las identidades reales de los sustituyentes respectivos no son interdependientes en modo alguno. Por ejemplo, dado que D puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^6 , después los grupos R^6 pueden ser iguales o diferentes. Similarmente, cuando R^6 y R^7 son ambos grupos arilo sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , los grupos alquilo en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Adicionalmente, cuando R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} y R^{15d} representan independientemente R^{16} , después los grupos R^{16} pueden ser iguales o diferentes.

Para evitar dudas cuando se emplea en el presente documento una expresión tal como " A_1 a A_5 ", los expertos en la materia entenderán que significa cualquiera de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 (es decir, algunos o todos, según sea aplicable) en forma inclusiva.

Todas las características individuales mencionadas en el presente documento (por ejemplo las características preferidas) se pueden considerar aisladas o en combinación con cualquier otra característica mencionada en el presente documento (que incluye la característica preferida) (por lo tanto, las características preferidas se pueden considerar en conjunto con otras características preferidas, o independientemente de ellas).

Los expertos en la materia apreciarán que en algunas realizaciones preferidas de los compuestos de la invención, algunas o todas las condiciones (a) a (c) anteriores serán redundantes (por ejemplo, en donde se afirma que al menos uno (o ambos) del anillo que contiene A_1 a A_5 y/o el anillo D, llevan un sustituyente diferente de hidrógeno, después todas las condiciones (a) a (c) anteriores son redundantes).

En una realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que: A representa $C(=N-W-D)$ y W representa $-C(O)-[CR^xR^y]_p-$.

En una realización adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que:

A representa $C(=N-W-D)$ y W representa $-[CR^xR^y]_m-$.

En una realización más de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que:

B representa $C(-NH-W-D)$ y W representa $-C(O)-[CR^xR^y]_p-$.

En una realización adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que:

B representa $C(-NH-W-D)$ y W representa $-[CR^xR^y]_m-$.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que al menos uno de A_1 a A_5 no es (C-H), y D está sustituido con uno o más grupos $-R^6$. Es preferible que el anillo que contiene A_1 a A_5 o el anillo D esté sustituido con un sustituyente diferente de H.

Cuando se afirma en el presente documento que al menos uno de A_1 a A_5 no es (C-H), o que el anillo D está sustituido con un sustituyente diferente de H, se quiere decir que:

uno de A_1 a A_5 representa N, o preferentemente uno de A_1 a A_5 representa $C(R^1)$, $C(R^2)$, $C(R^3)$, $C(R^4)$ o $C(R^5)$ (según sea apropiado) en el que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 representa un sustituyente diferente de H (es decir, está presente al menos uno los sustituyentes R^1 a R^5 que representa halógeno, $-R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^7)_3^+$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NH(O)R^7$, $-SO_3R^7$, arilo o heteroarilo (estos mismos grupos arilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y R^{16}), o dos cualesquiera de R^1 a R^5 que son adyacentes entre sí están enlazados como se define en el presente documento); o el anillo D representa piridilo o pirimidinilo o, preferentemente, el anillo D está sustituido con uno o más grupos R^6 .

Los compuestos más preferidos de la fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que: uno de A_1 a A_5 representa N o, preferentemente, uno de A_1 a A_5 representa $C(R^1)$, $C(R^2)$, $C(R^3)$, $C(R^4)$ o $C(R^5)$ (según sea apropiado), en el que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 representa un sustituyente diferente de H (por ejemplo, un sustituyente como se define en el presente documento); y

el anillo D representa piridilo o pirimidilo o, preferentemente, el anillo D es fenilo sustituido con uno o más grupos R^6 .

Los compuestos preferidos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

A representa S.

5 Los compuestos más preferidos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

B representa S.

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

10

cada unidad $-\text{[CR}^x\text{R}^y\text{]}-$ se puede seleccionar independientemente de:

(a) una unidad en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más heteroátomos); y

15

(b) una unidad en la que R^x y R^y están enlazados para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), con la condición de que no más de una unidad se selecciona de (b);

20

(por ejemplo, cada unidad $-\text{[CR}^x\text{R}^y\text{]}-$ se puede seleccionar independientemente de:

(a) una unidad en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-3} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno) (por ejemplo, al menos uno de R^x y R^y es H);

25

(b) una unidad en la que R^x y R^y están enlazados para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo no aromático seleccionado entre ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o, más particularmente, ciclopropilo, este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno),

30

con la condición de que no más de una unidad se selecciona de (b)).

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

35

R^x y R^y están enlazados para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y/o alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno).

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

40

R^x y R^y están enlazados para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o, más preferentemente, ciclopropilo; este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y/o alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, o más preferentemente no sustituido).

45

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

50

una unidad $-\text{[CR}^x\text{R}^y\text{]}-$ forma un anillo no aromático de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno) y, si están presentes otras unidades $-\text{[CR}^x\text{R}^y\text{]}-$, después los grupos R^x y R^y adicionales se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno) o arilo (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno).

55

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

60

una unidad $-\text{[CR}^x\text{R}^y\text{]}-$ está enlazada para formar un anillo de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o, más preferentemente, ciclopropilo; este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, o más preferentemente no sustituido) y, si están presentes otras unidades $-\text{[CR}^x\text{R}^y\text{]}-$, después los grupos R^x y R^y adicionales se seleccionan independientemente de fenilo (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno) o, más preferentemente, H, halógeno, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno).

65

Las preferencias anteriores por $-\text{[CR}^x\text{R}^y\text{]}-$ se aplican particularmente con respecto a los compuestos en los que la unidad relevante es parte del sustituyente X.

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R^x y R^y se seleccionan independientemente de fenilo (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno) o, más preferentemente, H, halógeno, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno).

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

Q representa -S-, preferentemente -N(CH₃)-, -O- o, más preferentemente, un enlace.

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

cuando X representa -Q-[CR^xR^y]_n-, después la porción -[CR^xR^y]_n- representa preferentemente -CR^xR^y- (por ejemplo, -CH₂-, -C(-CH₂CH₂-)-, es decir, -C(ciclopropil)-, o -C(H)(aril)-) o -[CR^xR^y]₂- (por ejemplo -CH₂CH₂-):

cuando n representa 1, después R^x y R^y representan independientemente alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) o, preferentemente, hidrógeno o arilo (por ejemplo, fenilo; sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo cloro, formando así por ejemplo un grupo clorofenilo), o R^x y R^y están enlazados entre sí para formar un espirociclo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros (preferentemente ciclopropilo), dicho anillo preferentemente no sustituido;

tanto R^x como R^y , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, preferentemente no representan arilo sustituido opcionalmente;

cuando n representa 2, después R^x y R^y representan independientemente alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}) o, preferentemente, hidrógeno;

por ejemplo, cuando Q representa un enlace, n representa 1 o 2.

Los grupos más preferidos que X puede representar incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-, -S-CH₂CH₂-, 1,1-ciclopropilo y -C(H)(4-clorofenil)- (es decir, es preferible que X no sea un enlace directo sino que represente un grupo que contiene al menos un átomo enlazante).

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

m y p representan independientemente 0 o 1;

cuando W representa -[CR^xR^y]_m- o -[CR^xR^y]_p-, después R^x y R^y representan independientemente alquilo C_{1-6} o, preferentemente, hidrógeno;

W representa un enlace directo (es decir, m representa 0), -CH₂-, -C(O)- (es decir, p representa 0) o -C(O)CH₂-.

El anillo que contiene de A₁ a A₅ puede ser piridilo (por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo o 6-piridilo), pero preferentemente es fenilo. Preferentemente, el anillo D es piridilo (por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo o 6-piridilo) o, más preferentemente, fenilo. Cada anillo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes definidos en el presente documento (con R¹ a R⁶, según sea apropiado). Como se indica en el presente documento, en una realización preferida de la invención, uno de estos anillos está sustituido con al menos un sustituyente diferente de H como se define en el presente documento (con R¹ a R⁶, según sea apropiado).

Los compuestos más preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que:

A₁ a A₅ representan respectivamente C(R¹), C(R²), C(R³), C(R⁴) y C(R⁵);

D representa fenilo, piridilo o pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁶;

R^x y R^y , en cada ocasión en la que se usan en el presente documento, se seleccionan independientemente de flúor, preferentemente H, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor), arilo (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo cloro), o R^x y R^y están enlazados para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, un anillo de 3 a 6 miembros); este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y/o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3} , tal como C_{1-2}) (sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor), pero dicho anillo de 3 a 8 miembros (por ejemplo de 3 a 6) preferentemente no está sustituido (por ejemplo ciclopropilo no sustituido);

R¹ a R⁵ representan independientemente -CN-, -N(R^{7a})R^{7b}-, -N(R⁷)₃⁺-, -SR⁷ o, preferentemente, H, halógeno (por ejemplo cloro o flúor), -R⁷-, -CF₃-, -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}-, -OR⁷ o heteroarilo (por ejemplo un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que preferentemente contiene de uno a tres heteroátomos (preferentemente heteroátomos de nitrógeno), y dicho grupo heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre R¹⁶ y, preferentemente halógeno, por ejemplo, cloro);

R⁶ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, -NO₂-, -NR⁹R¹⁰-, -SR¹¹-, o, preferentemente, ciano, halógeno, -R⁸ u -OR⁸;

R⁷, en cada ocasión que se usa en el presente documento, se selecciona de H y alquilo C_{1-6} (por ejemplo C_{1-3}) (por ejemplo metilo), sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo -CHF₂ o, preferentemente, un grupo -CF₃);

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-6} (por ejemplo C_{1-3}) (por ejemplo metilo), sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo $-CHF_2$ o, preferentemente un grupo $-CF_3$); o R^{7a} y R^{7b} están enlazados opcionalmente para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo aromático o no aromático de 3 a 6 miembros (preferentemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros), que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N (preferentemente heteroátomos de N); este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, $-R^7$ y $=O$; R^a , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} y R^{15d} , en cada ocasión que se usan en el presente documento, representan independientemente H o R^{16} (pero más preferentemente R^a y R^8 representan R^{16}); R^{16} representa, en cada ocasión que se usa en el presente documento, alquilo C_{1-6} (C_{1-3}) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo $-CHF_2$ o, preferentemente, un grupo $-CF_3$).

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

al menos uno de R^1 a R^5 , cuando está presente, representa halógeno, $-R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^7)_3^+$, $-SR^7$, $-OR^7$ o $-NH(O)R^7$, o dos cualesquiera de R^1 a R^5 que son adyacentes entre sí, están enlazados opcionalmente para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, este mismo anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$.

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

al menos uno de R^1 a R^5 , cuando está presente, representa heteroarilo, $-OR^7$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$, $-C(O)OR^7$, $-N(R^7)_3^+$ o $-NH(O)R^7$, o dos cualesquiera de R^1 a R^5 que son adyacentes entre sí están enlazados opcionalmente para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros seleccionado entre 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo o tetrahidroquinolinilo, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno.

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

al menos uno de R^1 a R^5 , cuando está presente, representa heteroarilo, $-OR^7$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^7)_3^+$ o $-NH(O)R^7$.

Más compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

al menos uno de R^1 a R^5 , cuando está presente, representa 4H-[1,2,4]-triazolilo, $-OR^7$ (por ejemplo $-OCH_3$, o más preferentemente, $-OCHF_2$ u $-OCF_3$), o, más preferentemente, $-Cl$, $-F$, $-CF_3$, $-CN$ o $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$.

Más compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

al menos uno de R^1 a R^5 , cuando está presente, representa $-OR^7$ o, más preferentemente, $-Cl$, $-F$, $-CF_3$, $-CN$ o $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$.

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R^6 representa independientemente $-C(O)NR^{15a}R^{15b}$ o, más preferentemente, ciano, $-NO_2$, $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-R^8$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-SR^{11}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)R^{14}$, $-S(O)_2NR^{15c}R^{15d}$, arilo o heteroarilo (estos mismos grupos arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos de manera independiente con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y R^{16}), o dos grupos cualesquiera R^6 que son adyacentes entre sí están enlazados opcionalmente para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina o tetrahidroisoquinolina, en el que este mismo sistema de anillo adicional de la porción quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina o tetrahidroisoquinolina, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$.

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R^6 representa independientemente $-C(O)NR^{15a}R^{15b}$ o, más preferentemente, $-R^{16}$ o más preferentemente ciano, $-NO_2$, $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-SR^{11}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)R^{14}$, $-S(O)_2NR^{15c}R^{15d}$, arilo o heteroarilo (estos mismos grupos arilo y heteroarilo opcionalmente están sustituidos de manera independiente con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y R^{16}).

Más compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R⁶ representa independientemente -C(O)NR^{15a}R^{15b}, -R¹⁶, o, más preferentemente, -CN, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SR¹¹, -C(O)OR¹³ o -C(O)R¹⁴.

Más compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R⁶ representa independientemente -R¹⁶ o, más preferentemente, -CN, -OCF₃, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ o -SR¹¹.

Más compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R⁶ representa independientemente -CN, -CF₃, -OCF₃, -F o, más preferentemente, -Cl.

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar son aquellos en los que:

n representa 2 o, más preferentemente, 1.

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

m representa 1 o, más preferentemente, 0;
p representa 1 o, más preferentemente, 0.

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

A₅ representa N o, más preferentemente, C(Cl) o C(H).

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

A₁ y A₅ representan independientemente N o, más preferentemente, C(H).

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

A₂ representa C(R²);
A₁ y A₃ a A₅ representan independientemente C(H) o N.

Más compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

A₂ representa C(R²);
R² representa -CF₃;
A₁ y A₃ a A₅ representan independientemente C(H).

Los compuestos adicionales de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

A₅ representa C(R⁵);
A₁ a A₄ representan independientemente C(H) o N.

Más compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

A₅ representa C(R⁵);
R⁵ representa -Cl;
A₁ a A₄ representan independientemente C(H).

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

D representa (*orto*-, *para*-)diclorofenilo.

Los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

D representa *para*-clorofenilo.

Los compuestos más preferidos de fórmula I incluyen los de los ejemplos que se describen más adelante.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen:

- i) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- ii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- iii) 4-[(4-clorofenil)metil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

- iv) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- v) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- vi) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- vii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-fenetil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 viii) 4-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- ix) 4-[2-(4-clorofenil)sulfaniletal]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- x) 3-[[5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il]metil]-N-metilbenzamida;
- xi) 5-[(6-cloro-3-piridil)imino]-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xii) 4-[4-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]amino]benzonitrilo;
- 10 xiii) 4-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xiv) 4-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xv) 3-[5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il]metil]benzonitrilo;
- xvi) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xvii) 4-[(4-clorofenil)ciclopropil]-5-(4-clorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 xviii) 5-[(4-clorofenil)metilimino]-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xix) 4-fluoro-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xx) 2-(4-fluorofenil)-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]acetamida;
- xxi) 4-cloro-N-[2-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- 20 xxii) 4-cloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxiii) 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxiv) 2,4-dicloro-N-[2-[(fenoxi)etil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxv) 4-cloro-N-[2-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxvi) 4-cloro-N-[2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletal]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- 25 xxvii) 3,4-dicloro-N-[2-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxviii) 3,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxix) N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-4-metoxi-benzamida;
- xxx) 2,6-dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxi) 2,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- 30 xxxii) N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
- xxxiii) N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida;
- xxxiv) 3,4-difluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxv) 2-cloro-6-fluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxvi) 3,5-difluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- 35 xxxvii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xxxviii) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(2-fenoxietil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- xxxix) 4-benzohidril-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xl) 4-cloro-N-[4-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida;
- xli) 4-cloro-N-[4-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida;
- 40 xlii) 4-cloro-N-[3-oxo-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida;
- xliii) N-[4-[(3-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]-4-(trifluorometil)-benzamida;
- xliv) N-[4-[(3-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]-3,5-bis(trifluoro-metil)benzamida;
- xlvi) N-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]-3,4-difluoro-benzamida;
- xlvi) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-metoxibencil)-[1,2,4]-tiadiazol-3-ona;
- 45 xlvii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-clorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- xlvi) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3,4-difluorobencil)-[1,2,4]-tiadiazol-3-ona;
- xliv) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- l) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(bencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- li) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-fenetil]-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- 50 lii) 2-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- liii) 2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletal]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- liv) 3-[[5-[(4-clorofenil)amino]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-2-il]metil]-N-metil-benzamida;
- lv) 5-[(6-cloro-3-piridil)amino]-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lvi) 2-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- 55 lvii) 2-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lviii) 5-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lix) 5-[(3,4-diclorofenil)metilamino]-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lx) 3,4-dicloro-N-[4-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida;
- lxi) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- 60 lxii) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxiii) 2-[(3-fluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxiv) 2-[feniletal]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxv) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxvi) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- 65 lxvii) 2-[(3-fluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxviii) 2-[feniletal]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona; y

lxix) 4-[[2-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]amino]benzonitrilo.

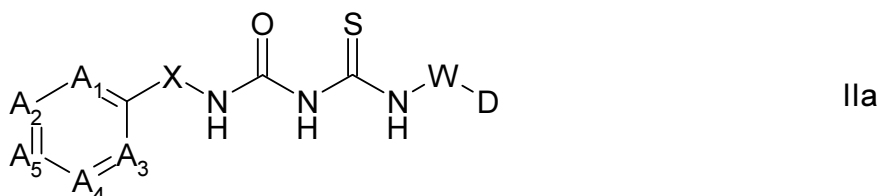
Los nombres de los compuestos se derivaron usando el paquete de software disponible en el mercado de Autonom (marca de software de nomenclatura provisto como un añadido para usarse en el paquete Symyx Draw 2.1 (TM) Office Suite comercializada por MDL Information Systems).

En toda esta especificación, las estructuras pueden o no ser presentadas con nombres químicos. Cuando se presente alguna duda en cuanto a la nomenclatura, la estructura prevalecerá. Cuando sea posible que un compuesto exista como un tautómero, la estructura representa una de las posibles formas tautoméricas, en la que las formas tautoméricas reales observadas pueden variar dependiendo de los factores ambientales, tales como el disolvente, temperatura o pH.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con las técnicas que son muy conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

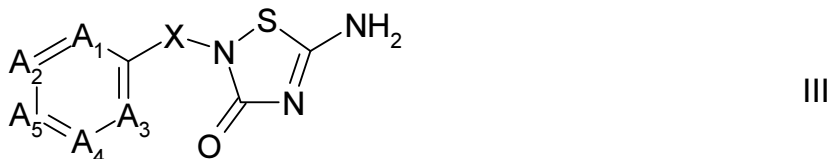
De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende:

(i) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, la ciclación de un compuesto de la formula IIa:



en la que A₁ a A₅, X, W y D son como se definen anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia; por ejemplo, en presencia de una fuente de bromo adecuada (por ejemplo, N-bromosuccinimida o bromo) y un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo), y a una temperatura adecuada (por ejemplo, -10 °C a 80 °C), como se describe en Castro *et al.* (Bioorganic. Med. Chem. 2008, 16, 495-510) o Kaugars *et al.* (J. Org. Chem. 1979, 44(22), 3840-3843), o en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua que contiene peróxido de hidrógeno (por ejemplo una solución de H₂O₂ al 30 % en agua)), y a una temperatura adecuada (por ejemplo, -10 °C a 100 °C), como se describe en Castro *et al.* (ibid), Cho *et al.* (J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 1645-1649) y Encinas *et al.* (Eur. J. Org. Chem. 2007, 5603-5608);

(ii) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, W representa -[CR^xR^y]_m- y m representa 1 o 2, la reacción de un compuesto de la fórmula III:



en la que A₁ a A₅ y X son como se definen anteriormente en el presente documento, con un compuesto de la fórmula IV:



en la que L₂ representa un grupo saliente adecuado, tal como halógeno (por ejemplo, cloro), W¹ representa -[CR^xR^y]_m- en la que m representa 1, y D es como se define anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NaH, NaOH, trietilamina, piridina, otra base adecuada mencionada en la etapa paso del proceso, o mezclas de los mismos) y un disolvente (por ejemplo, piridina (que puede servir como la base y el disolvente), DMF o diclorometano (por ejemplo, también en presencia de agua y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase)), por ejemplo a temperatura ambiente, por ejemplo como lo describen Hurst, D. T.; Stacey, A. D., Netercleft, M., Rahim, A., Harnden, M. R. Aust. J. Chem. 1998, 41, 1221;

(iii) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, W representa -[CR^xR^y]_m- y m representa 0, la reacción de un compuesto de la fórmula III que se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula V:

L₃-D

V

en la que L₃ es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, halógeno) y D es como se define anteriormente en el presente documento, en las condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una amina de tributil-estaño o ciclohexilamina y bis(trimetilsilil)amida de litio), un catalizador adecuado (por ejemplo, PdCl₂(P(o-toluil)₃)₂), un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) y a una temperatura adecuada (por ejemplo, de la temperatura ambiente a 105 °C), por ejemplo como lo describen Harwig *et al.* J. Am. Chem. Soc. (1994), 116, 5969-5970; Buchwald *et al.* J. Am. Chem. Soc. (1994), 116, 7901-7902; y Buchwald *et al.* Org. Process Res. Dev. (2006) 10(4), 762-769;

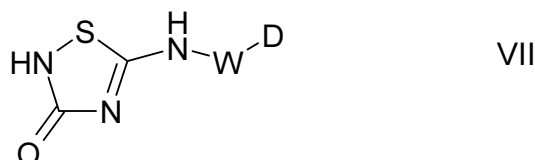
(iv) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, W representa -C(O)-[CR^xR^y]_p-, la reacción de un compuesto de la fórmula III que se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula VI:

L₄-W²-D

VI

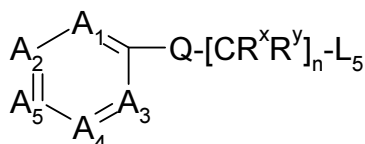
en la que L₄ es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, halógeno) u -OH, W² representa -C(O)-[CR^xR^y]_p-, y D es como se define anteriormente en el presente documento, cuando L₄ representa un grupo saliente adecuado, en las condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo en un disolvente apropiado (por ejemplo, tolueno, xileno, DCM, cloroformo), opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, piridina, base de Hunig, trietilamina), y a temperaturas reducidas a elevadas (por ejemplo, de 0 °C a 140 °C), o cuando L₄ representa OH, en condiciones de reacción de acoplamiento estándares, por ejemplo en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (o el clorhidrato de la misma), carbonato de N,N'-disuccinimidilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-pirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, tetrafluorocarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), o 1-ciclohexilcarbodiimida-3-propiloximetil poliestireno, opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, pirrolidinopiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, trimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, hidróxido de sodio, N-etildiisopropilamina, N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, *tert*-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio, o mezclas de los mismos), y un disolvente apropiado (por ejemplo tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o dimetilformamida), y a temperaturas reducidas a elevadas (por ejemplo, de 0 °C a 140 °C);

(v) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, y Q es un enlace -O- o -S-, la reacción de un compuesto de la fórmula VII:



VII

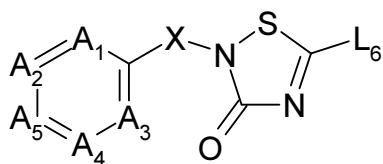
en la que W y D son como se definen anteriormente en el presente documento, con un compuesto de la fórmula VIII:



VIII

en la que A₁ a A₅, R^x y R^y son como se definen anteriormente en el presente documento, L₅ es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, bromo, cloro, yodo) y Q es un enlace -O- o -S-, en las condiciones de reacción conocidas para el experto en la materia, por ejemplo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NaH, NaOH, trietilamina, piridina), y en un disolvente (por ejemplo piridina (que puede servir como la base y el disolvente), DMF o diclorometano (por ejemplo también en presencia de agua y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase)), por ejemplo a temperatura ambiente, por ejemplo como lo describen Hurst, D. T.; Stacey, A. D., Neterclef, M., Rahim, A., Harnden, M. R., Aust. J. Chem. 1998, 41, 1221;

(vi) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S y W es -[CR^xR^y]_m-, la reacción de un compuesto de la fórmula IX:



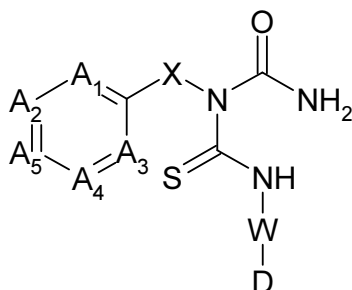
IX

en la que L_6 representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, halógeno) y A_1 a A_5 y X son como se definen anteriormente en el presente documento, con un compuesto de la fórmula X:



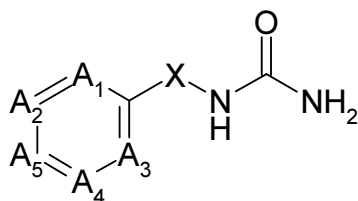
en la que W y D_1 a D_5 son como se definen anteriormente en el presente documento, en las condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo las que describen Keilen *et al.* (Acta Chemica Scandinavica 1988, B 42, 363-366), por ejemplo en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una base de Hunig, tiotrilamina) y a una temperatura adecuada (por ejemplo, de temperatura ambiente a 150 °C, tal como ejemplo menos de <100 °C); y

(vii) para los compuestos de fórmula I en la que B representa S , la ciclación de un compuesto de la fórmula IIa:



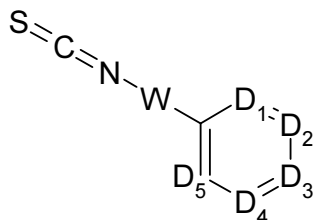
IIb

Los compuestos de fórmula IIa se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula XI:



XI

en la que A_1 a A_5 y X son como se definen anteriormente en el presente documento, con un compuesto de la fórmula XII:



XII

en la que W y D_1 a D_5 son como se definen anteriormente en el presente documento, en las condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetona, dimetilformamida o dimetilformamida al 20 % en acetonitrilo), a una temperatura adecuada (por ejemplo, de -10 °C a 50 °C) y en presencia de una base, como se describe por ejemplo en Castro *et al.* (Bioorganic. Med. Chem. 2008, 16, 495-510) o Kaugars *et al.* (J. Org. Chem. 1979, 44(22), 3840-3843). Alternativamente, un compuesto de fórmula I se puede formar directamente tratando cualquier producto así formado en condiciones de reacción tales como las descritas anteriormente (por ejemplo, la etapa (i) del proceso anterior).

Los compuestos de fórmula IIb se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XI que se describe aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XII en las condiciones de reacción conocidas para el experto en la materia, por ejemplo en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetona, dimetilformamida), a una temperatura

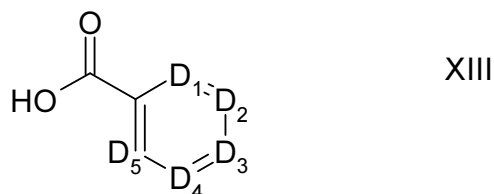
adecuada (por ejemplo, de -10 °C a 50 °C), y en presencia de una base adecuada, por ejemplo n-butil-litio), como se describe por ejemplo en Castro *et al.* (Bioorganic. Med. Chem. 2008, 16, 495-510) o Kaugars *et al.* (J. Org. Chem. 1979, 44(22), 3840-3843). Alternativamente, un compuesto de fórmula I se puede formar directamente tratando cualquier producto así formado en condiciones de reacción tales como las descritas aquí anteriormente (por ejemplo, la etapa (vii) del proceso anterior).

Alternativamente, los compuestos de fórmula IIb se pueden formar por medio de la N-alkilación selectiva de derivados de N-(3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden)amida, como lo describen Castro *et al.* (Bioorganic. Med. Chem. 2008, 16, 495-510).

Los compuestos de fórmula IX se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula III con NaNO₂ y una fuente de halógeno adecuada (por ejemplo, ácido clorhídrico) en las condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo tales como las descritas por Foroumadi *et al.* (1999) *Arzneim. Forsch.* 49, 1035-1038, o Foroumadi *et al.* (2005) *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 338, 112-116, por ejemplo en presencia de un metal adecuado (por ejemplo cobre en polvo).

Los compuestos de fórmula XI se pueden preparar por analogía con los métodos descritos por Xu *et al.* (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1107-1110) y Katritsky *et al.* (ARKIVOC (Archive for Organic Chemistry) 2003 (viii) 8-14).

Para los compuestos de fórmula XII en la que W representa -C(O)-, la reacción de un compuesto de la fórmula XIII:



o el halogenuro de acilo correspondiente (por ejemplo, cloruro de acilo), o derivados del mismo en el que D₁ a D₅ son como se definen anteriormente en el presente documento, con un tiocianato (por ejemplo, un tiocianato de metal alcalino, tal como tiocianato de potasio), en las condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo en presencia de un disolvente adecuado (tal como acetona), como lo describen Cho *et al.*, J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 1645-1649).

Los compuestos de las fórmulas III, IV, V, VI, VII, VIII, X y XIII están disponibles comercialmente, se conocen de la bibliografía, o se pueden obtener por analogía con los procesos descritos en el presente documento (o los procesos descritos en las referencias contenidas en el presente documento), o por medio de procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con las técnicas estándares, partiendo de materiales iniciales disponibles y usando los reactivos y condiciones de reacción apropiadas.

Los sustituyentes tales como R², R³ y R⁴ en los compuestos finales de fórmula I (o precursores de los mismos y otros intermediarios relevantes) se pueden modificar una o más veces después o durante los procesos descritos anteriormente, por medio de métodos que son bien conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos de tales métodos incluyen sustituciones, reducciones (por ejemplo, reducciones del enlace carbonilo en presencia de agentes reductores adecuados y, si es necesario, quimiosselectivos, tales como LiBH₄ o NaBH₄), oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones y eterificaciones. Los grupos precursores se pueden cambiar a un grupo diferente, o a los grupos definidos en la fórmula I en cualquier momento durante la secuencia de reacción.

Los compuestos de fórmula I se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando las técnicas convencionales.

Los expertos en la materia apreciarán que en los procesos descritos anteriormente y los que se describen más adelante, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede ocurrir antes o después de una reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden separar de acuerdo con técnicas que son muy conocidas para los expertos en la materia, y como se describe en lo sucesivo en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos/intermediarios protegidos descritos en el presente documento, pueden ser convertidos químicamente en compuestos no protegidos usando las técnicas estándares de desprotección.

El tipo de química implicado dictará la necesidad y tipo de grupos protectores, así como también la secuencia para realizar la síntesis.

El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupos funcionales", en el caso de grupos funcionales no protegidos, significa una función hidroxil-, tiol-, amino-, ácido carboxílico y, en el caso de grupos funcionales protegidos, alcoxi inferior, N-, O-, S-acetilo, éster de ácido carboxílico.

Usos médicos y farmacéuticos

- 10 Los compuestos de fórmula I están indicados como medicamentos. De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como un medicamento. Convenientemente, los compuestos de fórmula I pueden ser agonistas de AMPK, es decir, pueden activar la AMPK. Por "activar la AMPK", se entiende que el grado de fosforilación de estado estacionario de la porción Thr-172 de la subunidad AMPK- α es incrementado en comparación con el grado de fosforilación de estado estacionario en ausencia del agonista. Alternativa o adicionalmente, significa que hay un grado superior de fosforilación de estado estacionario de cualquier otra proteína delante de la AMPK, tal como la acetil-CoA carboxilasa (ACC).

- 20 Los compuestos de fórmula I pueden ser activadores de AMPK; por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades, tales como las que se describen en el presente documento, especialmente el cáncer.

- 25 Los compuestos de fórmula I pueden reducir la tasa de proliferación celular cuando se prueban en un ensayo utilizando una línea de células de cáncer de mama humanas (por ejemplo, MDA-MB-231). Por lo tanto, los compuestos pueden tener un efecto inhibitorio benéfico sobre la capacidad de los tumores de este tipo y del cáncer en general para sobrevivir. Los compuestos de fórmula I también pueden reducir la tasa de proliferación celular cuando se prueban en otras líneas de células de cáncer (por ejemplo, cualquier línea de células p53 mutantes o p53 nulas), tal como, pero sin limitación, MCF-7, PC-3, Jurkat, SK-OV-3, HL60, MV4-11, HT-29, K562, MDA-MB-231, HCT116wt, A-549, DU-145, LOVO, HCT-116 y PANC-1, independientemente del estatus de p53.

- 30 Los compuestos de fórmula I, por lo tanto, están indicados para la inhibición de la proliferación celular. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I están indicados para usarse en el tratamiento del cáncer.

- 35 De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer primario y metastásico.

- 40 Será entendido por los expertos en la materia que el término "cáncer" incluye una o más enfermedades de la clase de trastornos que se caracterizan por la división descontrolada de las células y la capacidad de estas células para invadir otros tejidos, ya sea por crecimiento directo en el tejido adyacente mediante invasión, proliferación, o por implantación a sitios distantes por metástasis.

- 45 En una realización preferida, los compuestos de fórmula I son capaces de inhibir la proliferación de células cancerosas. Por "proliferación" se incluye un aumento del número o tamaño de las células cancerosas.

Alternativa o preferentemente, además, los compuestos de fórmula I son capaces de inhibir la metástasis de las células cancerosas.

- 50 Por "metástasis" se entiende el movimiento o migración (por ejemplo invasividad) de las células cancerosas de un sitio de tumor primario en el cuerpo de un sujeto, a una o más de otras áreas dentro del cuerpo del sujeto (en la que las células pueden formar después tumores secundarios). Por lo tanto, en una realización la invención proporciona compuestos y métodos para inhibir, total o parcialmente, la formación de tumores secundarios en un sujeto con cáncer. Será apreciado por los expertos en la materia que el efecto de un compuesto de fórmula I sobre la "metástasis" es distinto de cualquier efecto que tal compuesto pueda o no tener sobre la proliferación de células cancerosas.

- 60 Convenientemente, los compuestos de fórmula I pueden ser capaces de inhibir selectivamente la proliferación o metástasis de las células cancerosas.

- 65 Por "selectivamente" se entiende que el producto de combinación inhibe la proliferación y/o metástasis de las células cancerosas a una magnitud mayor de lo que modula la función (por ejemplo la proliferación) de las células no cancerosas. Preferentemente, el compuesto inhibe únicamente la proliferación o metástasis de las células cancerosas.

Los compuestos de fórmula I pueden ser adecuados para usarse en el tratamiento de cualquier tipo de cáncer, que incluye todos los tumores (no sólidos y, preferentemente, tumores sólidos, tales como carcinoma, adenoma, adenocarcinoma, cáncer de la sangre, independientemente del órgano). Por ejemplo, las células cancerosas se pueden seleccionar del grupo que consiste en células cancerosas de la mama, conducto biliar, cerebro, colon, estómago, órganos reproductores, tiroides, sistema hematopoyético, pulmón y vías respiratorias, piel, vesícula biliar, hígado, nasofaringe, células nerviosas, riñón, próstata, glándulas linfáticas y aparato gastrointestinal. Preferentemente, el cáncer se selecciona del grupo de cáncer de colon (que incluye adenomas colorrectales), cáncer de la mama (por ejemplo, cáncer de la mama posmenopáusico), cáncer endometrial, cáncer del sistema hematopoyético (por ejemplo, leucemia, linfoma, etc.), cáncer de la tiroides, cáncer del riñón, adenocarcinoma esofágico, cáncer ovárico, cáncer de la próstata, cáncer pancreático, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del hígado y cáncer cervical. Muy preferentemente, el cáncer se selecciona del grupo de cáncer del colon, próstata y, particularmente, la mama. Cuando el cáncer es un tumor no sólido, preferentemente es un tumor hematopoyético, tal como leucemia (por ejemplo leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL).

Preferentemente, las células cancerosas son células de cáncer de la mama.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método del tratamiento del cáncer, tal método comprende la administración de una cantidad eficaz de tal compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

Los compuestos de fórmula I también se pueden usar en el tratamiento de un trastorno o afección aliviada por la activación de AMPK.

Los compuestos de fórmula I pueden ser adecuados para usarse en el tratamiento de los efectos secundarios causados por el cáncer (por ejemplo, caquexia).

De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección aliviado por la activación de AMPK.

Los expertos en la materia entenderán que la expresión "trastorno o afección aliviado por la activación de AMPK" también incluyen, además del cáncer, la diabetes, hiperinsulinemia y afecciones asociadas, una afección/trastorno en la que la fibrosis desempeña una función, disfunción sexual, osteoporosis y enfermedades neurodegenerativas.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también pueden estar indicados para usarse en el tratamiento de un trastorno o afección causada por hiperinsulinemia, asociada con hiperinsulinemia, o a la que contribuye la hiperinsulinemia.

Los expertos en la materia entenderán que la expresión "trastorno o afección causada por hiperinsulinemia, asociada con hiperinsulinemia, o a la que contribuye la hiperinsulinemia", o "tratamiento de hiperinsulinemia o una afección asociada" incluyen la hiperinsulinemia y las afecciones asociadas tales como la diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, hiperinsulinismo en la niñez, hipercolesterolemia, presión sanguínea alta, obesidad, afecciones de hígado graso, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, afecciones cerebrovasculares como ataque cerebral, lupus eritematoso sistémico, enfermedades neurodegenerativas, tal como la enfermedad de Alzheimer, y síndrome de ovario poliquístico. Otras enfermedades incluyen enfermedad renal progresiva, tal como la falla renal crónica. Los trastornos preferidos incluyen hiperinsulinemia y en particular la diabetes de tipo 2.

Algunos compuestos de fórmula I también pueden tener la ventaja adicional de mostrar actividad agonista parcial y por lo tanto pueden ser útiles en afecciones tales como la diabetes de tipo 2 tardía, en la que se requiere la estimulación de la producción de insulina. Por "actividad agonista" se incluye agonistas de acción directa e indirecta.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno o afección aliviado por la activación de AMPK, que comprende la administración de una cantidad eficaz de tal compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Una cantidad eficaz puede ser determinada por un médico y será determinada para un paciente específico por evaluación de los parámetros clínicos del paciente, que incluyen, pero sin limitación, la etapa de la enfermedad, la edad, género e histología.

Los compuestos de fórmula I, de esta manera, también pueden ser útiles en el tratamiento de una afección/trastorno en el que la fibrosis desempeña una función. Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción sexual (por ejemplo, el tratamiento de la disfunción eréctil).

Una afección/trastorno en la que la fibrosis desempeña una función incluye (pero sin limitación) cicatrización de heridas, queloides, esclerodermia, fibrosis pulmonar (que incluye fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis sistémica nefrogénica y fibrosis cardiovascular (que incluye fibrosis endomiocárdica), esclerosis sistémica, cirrosis hepática, degeneración macular del ojo, retinopatía retinal y vítrea, enfermedad Crohn/enfermedad inflamatoria del intestino, formación de tejido de cicatrización posquirúrgica, fibrosis inducida por radiación y fármacos quimioterapéuticos, y fibrosis cardiovascular.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también se pueden usar en el tratamiento de la osteoporosis.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también se pueden usar en el tratamiento de la inflamación.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también se pueden usar en el tratamiento de la disfunción sexual.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también se pueden usar en el tratamiento de la falla cardíaca.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos de poliglutamina, tales como atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), atrofia dentato-rubro-palidolusiana (DRPLA), y varias ataxias espinocerebelares (SCA)).

Para evitar dudas, en el contexto de la presente invención, los términos o expresiones "tratamiento", "terapia" y "método de terapia", incluyen el tratamiento terapéutico o paliativo de pacientes en necesidad del mismo, así como también el tratamiento profiláctico y/o el diagnóstico de pacientes que son susceptibles de estados patológicos relevantes.

"Pacientes" incluye pacientes mamíferos (incluso humanos).

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico en el paciente tratado (por ejemplo, suficiente para tratar o prevenir la enfermedad). El efecto puede ser objetivo (es decir, mensurable por medio de alguna prueba o marcador), o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto).

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I se pueden administrar solos, pero preferentemente se administran en forma de un preparado farmacéutico que comprende el compuesto en una forma dosificada farmacéuticamente aceptable, por vía oral, intravenosa, intramuscular, cutánea, subcutánea, transmucosal (por ejemplo vía sublingual o bucal), rectal, transdérmica, nasal, pulmonar (por ejemplo, vía traqueal o bronquial), tópica, o mediante cualquier otra vía parenteral. Los modos de suministro preferidos incluyen el suministro oral, intravenoso, cutáneo o subcutáneo, nasal, intramuscular o intraperitoneal.

Los compuestos de fórmula I generalmente se administrarán como una formulación farmacéutica en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede seleccionar con la debida consideración de la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser químicamente inertes para los compuestos activos y no tener efectos secundarios nocivos ni toxicidad en las condiciones de uso. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington The Science and Practice of Pharmacy", 19ª ed., Mack Printing Company, Easton, Pensilvania (1995). Para administración parenteral se puede usar una solución acuosa aceptable para uso parenteral que es libre de pirógenos y tiene el pH, isotonicidad y estabilidad requeridos. Las soluciones adecuadas serán muy conocidas para el experto en la materia; siendo descritos numerosos métodos en la bibliografía. También se puede encontrar una breve revisión de los métodos de suministro de fármacos, por ejemplo, en Langer, Science 249, 1527 (1990).

Por lo demás, el experto en la materia puede preparar formulaciones adecuadas de manera no inventiva usando las técnicas rutinarias, o de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar o aceptada.

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante, diluyente o vehículo.

La cantidad de compuesto de fórmula I en la formulación dependerá de la severidad de la afección y del paciente tratado, así como también del compuesto o de los compuestos que se empleen, pero puede ser determinada de manera no inventiva por el experto en la materia.

Dependiendo del trastorno y el paciente tratado, y de la vía de administración, los compuestos de fórmula I se pueden administrar a un paciente en necesidad del mismo a dosis terapéuticamente eficaces variables.

Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, particularmente un humano, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica en el mamífero dentro un marco de tiempo razonable. El experto en la materia reconocerá que la selección de la dosis exacta y la composición y régimen de suministro más apropiados, también serán afectados, entre otras cosas, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y severidad de la afección tratada, y la condición física y agudeza mental del paciente, así como también la potencia del compuesto específico, la edad, condición, peso corporal, sexo y respuesta del paciente tratado, y la etapa/severidad de la enfermedad.

La administración puede ser continua o intermitente (por ejemplo por inyección de bolo). La dosis también puede ser determinada por el horario y frecuencia de administración. En el caso de administración oral o parenteral, la dosis puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula I (o si se utiliza, una cantidad correspondiente de una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo).

En cualquier caso, el médico u otro experto será capaz de determinar rutinariamente la dosis real que será la más adecuada para un paciente individual. Las dosis anteriormente mencionadas son ejemplares del caso promedio; desde luego, puede haber casos individuales en los que se ameriten escalas de dosis más altas o más bajas, y están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar o administrar en combinación con uno o más fármacos adicionales útiles en el tratamiento del cáncer, en una terapia de combinación.

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

- (A) un compuesto de la fórmula I; y
- (B) otro agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer;

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

Otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer incluyen terapias estándares para el cáncer, tales como terapia citostática, irradiación y terapia fotodinámica, entre otros conocidos para el médico.

Se prefiere que el otro agente terapéutico sea un agente citostático (tal como un taxano (por ejemplo, docetaxel y particularmente paclitaxel), o preferentemente un platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), o una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina)), o un inhibidor de la angiogénesis, o una sal o solvato de cualquiera de estos. Sin embargo, el otro agente terapéutico también se puede seleccionar de:

- (i) tamoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;
- (ii) un inhibidor de aromatasas (es decir, un compuesto que bloquea la producción de estrógeno de andrógenos adrenales mediante la ruta de aromatasas en los tejidos periféricos), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo; los A1 preferidos incluyen anastrozol, letrozol y exemestano;
- (iii) trastuzumab (Herceptin), u otro anticuerpo que sea útil en el tratamiento del cáncer, tal como bevacizumab, cetuximab o panitumumab;
- (iv) un inhibidor de tirosina cinasa (es decir, un compuesto que bloquea (o que es capaz de bloquear), en un grado mensurable, la autofosforilación de residuos de tirosina, impidiendo así la activación de las rutas de señalización intracelular en las células de tumor), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo; los TKI preferidos incluyen inhibidores de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y/o la familia HER de TK, tal como HER-1/factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR; erbB1), HER3 (erbB3), HER4 (erbB4), y más particularmente HER2 (erbB2); de esta manera, los TKI preferidos incluyen imatinib, gefitinib, erlotinib, canertinib, sunitinib, zactima, vatalanib, sorafenib, leflunomida y, particularmente, lapatinib;
- (v) una glitazona, tal como troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;
- (vi) una biguanida, tal como fenformina, buformina o más preferentemente metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;
- (vii) una estatina, tal como fluvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, atorvastatina y particularmente lovastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;
- (viii) un inhibidor de la actividad del blanco de la rapamicina de mamífero (mTOR), tal como rapamicina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;
- (ix) una oligomicina, tal como oligomicina A, oligomicina B, oligomicina C, oligomicina D (rutamicina A), oligomicina E, oligomicina F, rutamicina B, 44-homooligomicina A y 44-homooligomicina B, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;
- (x) AICAR (aminoimidazol carboxamida ribonucleótido), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o

derivado farmacéuticamente funcional del mismo;

(xi) un agonista de receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) (que también incluye tiazolidindionas), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;

(xii) A-769662, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;

(xiii) D942 (ácido 5-(3-(4-(2-(4-fluorofenil)etoxi)-fenil)propil)furan-2-carboxílico), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;

(xiv) AM251 (un antagonista del receptor CB₁), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo;

(xv) un activador de SIRT1, tal como resveratrol y SRT-1720 (N-[2-[3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il]fenil]quinoxalin-2-carboxamida), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo; y/o

(xvi) salidroside, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado farmacéuticamente funcional del mismo.

Por "agonista" se incluyen agonistas de acción directa e indirecta.

Recientemente se ha sugerido en la bibliografía (véase por ejemplo Mol. Cancer Ther., 5, 430 (2006), Cancer Res., 66, 10269 (2006), y Int. J. Cancer, 118, 773 (2006)) que las clases (v) a (vii) de compuestos anteriormente mencionados se pueden usar en el tratamiento del cáncer como se describe en el presente documento.

Quando el otro agente terapéutico es (particularmente) de la categoría (i) o (ii) anterior, los productos de combinación de acuerdo con las realizaciones de la invención son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer ER positivo y/o el cáncer de mama de etapa temprana, por ejemplo en terapia adyuvante (es decir, reduciendo el riesgo del cáncer que regresa después de la cirugía), en terapia neoadyuvante (antes de la cirugía, para reducir un cáncer de mama grande de tal manera que sea posible una lumpectomía), en el control del cáncer de mama que ha regresado después de tratamiento inicial, o en el control del cáncer de mama que no puede ser removido cuando se diagnostica por primera vez. Tales productos de combinación de acuerdo con las realizaciones de la invención también son particularmente útiles en el tratamiento de pacientes con un alto riesgo de cáncer de mama.

Quando el otro agente terapéutico es (particularmente) de la categoría (iii) o (iv) anterior, los productos de combinación de acuerdo con las realizaciones de la invención son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer HER2 positivo.

Las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados farmacéuticamente funcionales de cualquiera de los compuestos enlistados en las categorías (i), (ii) y (iv) a (xvi) anteriores son como se describe aquí anteriormente. En particular, cuando el otro agente terapéutico es el tamoxifeno, las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las de ácido cítrico; cuando el otro agente terapéutico es imatinib, las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de mesilato; y cuando el otro agente terapéutico es sunitinib, las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de maleato.

Los productos de combinación como se describen en el presente documento proporcionan la administración de un compuesto de fórmula I en conjunto con el otro agente terapéutico, y por lo tanto se pueden presentar como formulaciones separadas, en el que al menos una de las formulaciones comprende el compuesto de fórmula I, y al menos una comprende el otro agente terapéutico, o se pueden presentar (es decir, formular) como una preparación combinada (es decir, presentada como una sola formulación que incluye el compuesto de fórmula I y el otro agente terapéutico).

Por lo tanto, se proporciona, además:

(1) formulaciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula I; otro agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer; y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(2) kits de partes que comprenden los componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

dichos componentes (a) y (b), cada uno, provistos en una forma adecuada para la administración de uno en conjunto con el otro.

Los componentes (a) y (b) de los kits de partes descritos en el presente documento se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona un método de preparación de un kit de partes como se define anteriormente, que comprende el método asociar el componente (a), como se define anteriormente, con el componente (b) como se define anteriormente, haciendo así a los dos componentes adecuados para la administración de uno en conjunto con el otro.

Por "asociar" los dos componentes uno con otro se entiende que los componentes (a) y (b) del kit de partes pueden ser:

- (i) provistos como formulaciones separadas (es decir, independientemente uno de otro), que subsiguientemente se usan juntas, una en conjunto uno con otra en una terapia de combinación; o
- (ii) envasados y presentados juntos como componentes separados de un "paquete de combinación" para usarse uno en conjunto con el otro en una terapia de combinación.

Por lo tanto, se proporciona además un kit de partes que comprende:

- (I) uno de los componentes (a) y (b) como se definen en el presente documento; junto con
- (II) instrucciones para usar ese componente en conjunto con los otros dos componentes.

Los kits de partes descritos en el presente documento pueden comprender más de una formulación que incluye una cantidad/dosis apropiada de compuesto de fórmula I, o más de una formulación que incluye una cantidad/dosis apropiada del otro agente terapéutico, para proporcionar administración repetida. Si está presente más de una formulación (que comprende cualquier compuesto activo), tales formulaciones pueden ser la misma, o pueden ser diferentes, en función de la dosis de cada compuesto, composición química o forma física.

Con respecto a los kits de partes como se describen en el presente documento, por "administración en conjunto con" se incluyen las formulaciones respectivas que comprenden el compuesto de fórmula I y el otro agente terapéutico administradas de manera secuencial, separada o simultánea durante el curso del tratamiento de la afección relevante.

Por lo tanto, con respecto al producto de combinación de acuerdo con las realizaciones de la invención, la expresión "administración en conjunto con" incluye que los dos componentes del producto de combinación (el compuesto de fórmula I y el otro agente terapéutico) se administren (opcionalmente de forma repetida), ya sea juntos, o en un tiempo suficientemente cercano para permitir un efecto benéfico para el paciente, que es mayor durante el curso del tratamiento de la afección relevante que cuando se administra una formulación que comprende un compuesto de fórmula I, o una formulación que comprende el otro agente terapéutico administrados solos (opcionalmente de forma repetida), en ausencia del otro componente, durante el mismo curso de tratamiento. La determinación de si una combinación proporciona un efecto benéfico mayor con respecto a una afección particular, y durante el curso de tratamiento de la misma, dependerá de la afección tratada o prevenida, pero puede ser realizada rutinariamente por el experto en la materia.

Además, en el contexto de un kit de partes de acuerdo con las realizaciones de la invención, la expresión "en conjunto con" incluye que una o la otra de las dos formulaciones se pueden administrar (opcionalmente de manera repetida) antes, después, o al mismo tiempo que la administración del otro componente. Cuando se usa en este contexto, las expresiones "administrado simultáneamente" y "administrado al mismo tiempo" incluyen administrar dosis individuales del compuesto de fórmula I y el otro agente terapéutico en el transcurso de 48 horas (por ejemplo 24 horas) uno con respecto a otro.

Los compuestos/combinaciones/métodos/usos descritos en el presente documento pueden tener la ventaja de que, en el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento, pueden ser más convenientes para el médico y/o paciente, pueden ser más eficaces, menos tóxicas, tener mayor selectividad, tener una escala de actividad más amplia, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, o pueden tener otras propiedades farmacológicas útiles, sobre las composiciones, combinaciones, métodos (tratamientos) o usos similares conocidos en la técnica anterior para el tratamiento de las afecciones u otras, por ejemplo sobre los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 2007/010273 y WO 2007/010281.

Además, tales ventajas pueden originarse de que los compuestos de fórmula I sean activadores de AMPK (por ejemplo, especialmente en los que se diga que los compuestos descritos en el presente documento puedan tener mayor selectividad, y pueden producir menos efectos secundarios, por ejemplo efectos secundarios gastrointestinales).

Ahora se describirán ejemplos no limitativos preferidos que incorporan algunos aspectos de la invención, haciendo referencia a las siguientes figuras:

La figura 1, que muestra el efecto del compuesto del Ejemplo 1 o el compuesto del Ejemplo 2c sobre la fosforilación de AMPK. Después de inanición de células PC3 en medio libre de suero durante 24 horas, se agregaron 0,3, 0,6, 1,2 y 2,5 μ M del compuesto del Ejemplo 1 o el compuesto del Ejemplo 2c, y se incubaron

durante 4 horas adicionales. La figura proporciona inmunoblots representativos de la fosforilación de AMPK con el compuesto del Ejemplo 1 o el compuesto del Ejemplo 2c. El compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto del Ejemplo 2c estimulan la fosforilación de AMPK en las células PC3.

La figura 2, que muestra el efecto de los compuestos seleccionados entre los ejemplos sobre la fosforilación de AMPK en comparación con los niveles totales de AMPK, y sobre la fosforilación de acetil coenzima A (acetil-CoA) carboxilasa (un sustrato de AMPK). Después de inanición de células PC3 en medio libre de suero durante 16 horas, se agregaron 1 y 5 μ M de los compuestos seleccionados y se incubaron durante 4 horas adicionales. La figura proporciona inmunoblots representativos del nivel total de AMPK (Pan-AMPK) y el nivel de AMPK y la fosforilación de acetil-CoA carboxilasa con los compuestos seleccionados entre los ejemplos. Los compuestos seleccionados entre los ejemplos estimulan la fosforilación de AMPK en las células PC3 e inducen la fosforilación de acetil-CoA carboxilasa.

La figura 3, que muestra que los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2c pueden reducir la desfosforilación de AMPK mediada por PP2C- α 1. Los compuestos se probaron a concentraciones de 2,5, 5 y 10 μ M (como se representa en la figura).

Ejemplos

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, en los cuales se pueden utilizar las siguientes abreviaturas:

BrdU	5-bromo-2-desoxiuridina
nBuLi	N-butil-litio
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
ES	electroaspersión
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
CL	cromatografía de líquidos
MeOH	metanol
EM	espectrometría de masa
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
RMN	resonancia magnética nuclear
THF	tetrahidrofurano

Cuando no se incluyen rutas preparativas, el intermediario relevante está disponible comercialmente (por ejemplo de Chemical Diversity, San Diego, CA, Estados Unidos, u otros proveedores disponibles en el mercado).

Procedimientos generales

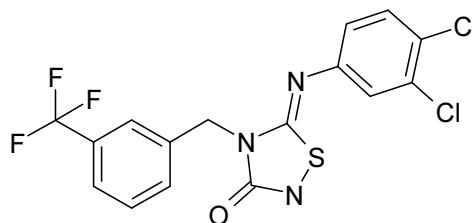
Se hizo CL-EM en un Sciex API 150 CL/ES-EM equipado con una columna ACE 3 C8 (30 x 3,0 mm) usando un flujo de 1 ml/min. Se usaron para la elución dos sistemas de gradiente de acetonitrilo en agua (con 0,1 % de TFA): A) 5-100 % en 10 minutos, después 2 minutos 100 % isocrático, o B) 90-100 % en 2 minutos, después 2 minutos 100 % isocrático. También se hizo una ES-EM de entrada directa en un aparato Bruker Esquire CL/ES-EM. Se registró la resonancia magnética nuclear de ¹H en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a 400,1 MHz, utilizando disolvente residual como estándar interno.

Procedimiento general para la síntesis de isotiocianatos de benzoílo a partir de cloruros de benzoílo

A una mezcla del cloruro de benzoílo (5 mmol) y bromuro de tributilamina (0,15 mmol) en tolueno (10 ml) se le agregó isotiocianato de potasio (13 mmol) en agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (2X20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un tapón pequeño de gel de sílice y se evaporó para producir el isotiocianato de benzoílo con alta pureza de acuerdo con la RMN de ¹H. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1

5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

**(i) 1-[(3,4-Diclorofenil)carbamotioil]-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-urea**

A una solución de 3-trifluorometilbencil-urea (218 mg, 1 mmol) en THF seco (2 ml) en nitrógeno, se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 0,4 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y después se le añadió gota a gota isotiocianato de 3,4-diclorofenilo (204 mg, 1 mmol) en THF seco (2 ml). Un análisis de HPLC después de 5 min reveló la reacción completa hasta el producto esperado. Se le añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y Et₂O (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (2x15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre MgSO₄. La concentración al vacío dio 412 mg de un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 20-30 % en n-hexano) dio 193 mg (46 %) de producto puro de acuerdo con la RMN de ¹H.

EM: m/z: 422 (M+H); Pureza (HPLC): 95,2 %;

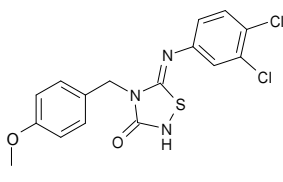
RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 13,34 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,54 - 7,65 (m, 4 H) 7,47 (s, 2 H) 5,82 (s, 2 H) 5,02 (s a, 2 H).**(ii) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona**

A una solución de 1-[(3,4-diclorofenil)carbamotioil]-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]urea (42 mg, 0,1 mmol) en 0,5 ml de EtOH a 0 °C, se le agregó a gotas bromo (16 mg en 0,5 ml de EtOH). El análisis de HPLC-EM reveló una conversión casi completa hasta el producto después de 30 min de agitación. La reacción se trató después de 1,5 h. Se le añadió agua (3 ml) y la fase acuosa resultante se extrajo con Et₂O (3x15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir 43,5 mg de material en bruto (aproximadamente 90 % de pureza). El material se purificó por HPLC preparativa (condiciones básicas) y EM Prep XTerra, columna C18, 5 mm, 19x50 mm, flujo 25 ml/min, NH₄HCO₃ 50 mM pH10 / ACN, 5-97 % ACN en 6 min; las fracciones se recolectaron basándose en la señal de UV (254 nm) para dar 21,7 mg de producto (52 %). Pureza HPLC: 98,5 %; EM: m/z: 420 (M+H);

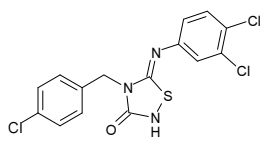
RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,81 (s, 1 H) 7,70 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 5,04 (s, 2 H).**Ejemplo 2**

Los siguientes compuestos (compuestos (c) y (e)) se prepararon, o se pueden preparar, usando los procedimientos descritos anteriormente en esta especificación.

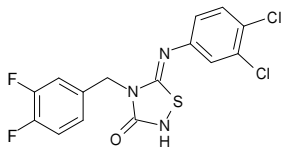
a) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



b) 4-[(4-Clorofenil)metil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

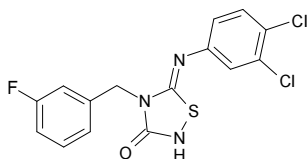


c) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



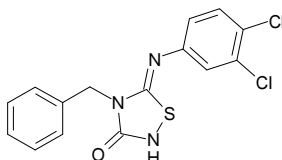
5 RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,48 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,39 (ddd, $J=11,35$, 7,81, 1,83 Hz, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 7,15 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 6,92 (dd, $J=8,55$, 2,69 Hz, 1 H) 4,97 (s, 2 H). ESI EM m/z = 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

d) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



10

e) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-[fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

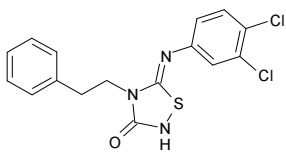


15

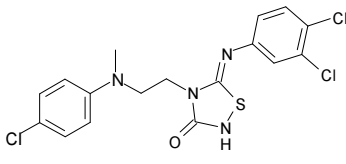
RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,47 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,35 (t, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,14 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 6,92 (dd, $J=8,55$, 2,44 Hz, 1 H) 5,01 (s, 2 H); ESI EM m/z =352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

f) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-fenetil-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

20

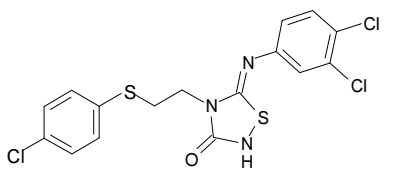


g) 4-[2-(4-Clorofenil)-metil-amino]etil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



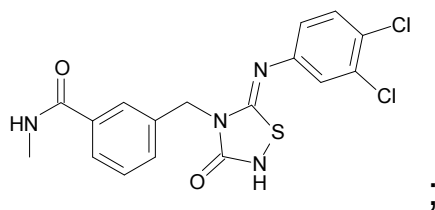
25

h) 4-[2-(4-Clorofenil)sulfaniletil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



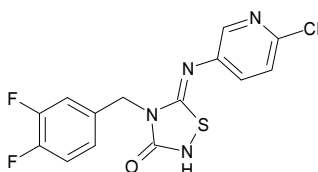
30

i) 3-[[5-(3,4-Diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il]metil]-N-metilbenzamida



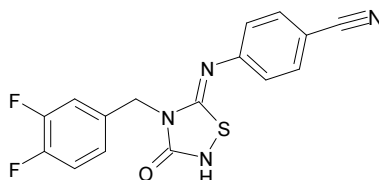
;

5 j) 5-[(6-Cloro-3-piridil)imino]-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

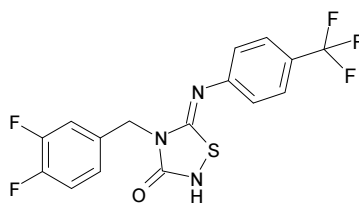


;

10 k) 4-[[4-[(3,4-Difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]amino]benzonitrilo

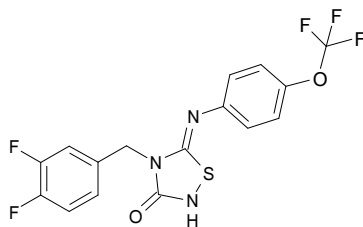


l) 4-[(3,4-Difluorofenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



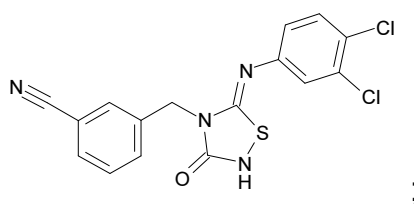
;

15 m) 4-[(3,4-Difluorofenil)metil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



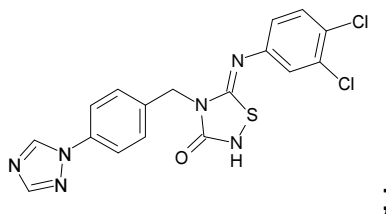
;

20 n) 3-[5-(3,4-Diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il]metil]benzonitrilo

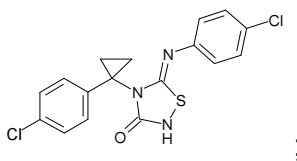


;

o) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-[[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



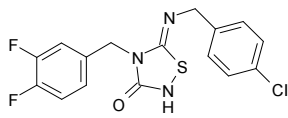
5 p) 4-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]-5-(4-clorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



y

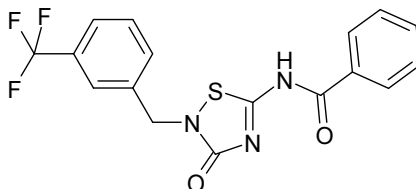
10

q) 5-[(4-Clorofenil)metilimino]-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



15 Ejemplo 3

N-[3-Oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



20

(i) N-[3-(3-Trifluorometilbencil)-ureidocarbotoil]-benzamida

(3-Trifluorometil-bencil)-urea (218 mg; 1,0 mmol) y 163 mg (1,0 mmol) de isotiocianato de benzoilo se disolvieron en acetona y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 18 h de reflujo, una HPLC-EM reveló una conversión casi completa hasta el producto esperado, en una reacción muy limpia. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (40 ml). Se lavó con HCl 2 M (5 ml), agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar 347 mg de un sólido de color amarillo claro. Una HPLC-EM indicó una pureza de aproximadamente 90 %.

Parte del material en bruto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,95 (dd, J=8,30, 1,22 Hz, 2 H) 7,68 (d, J=0,98 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=8,79, 7,57 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=7,08 Hz, 1H) 7,51 - 7,57 (m, 3 H) 4,63 (s, 2 H).

(ii) N-[3-Oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida

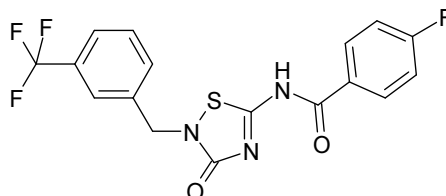
A una solución de 40 mg (0,1 mmol) de N-[3-(3-trifluorometilbencil)-ureidocarbotoil]-benzamida (de la etapa (i) anterior) en 3,5 ml de EtOH a t.a., se le añadió gota a gota bromo (17 mg en 0,5 ml de EtOH, 0,1 mmol). Una HPLC-EM indicó una reacción completa después de 15 min. El disolvente se retiró al vacío para dar 51 mg de un sólido de color naranja. El sólido se trituró con EtOAc para producir 25 mg (63 %) de producto puro como un sólido de color blanquecino después de secar. 30 EM: [M+H]: 380,0; Pureza HPLC: 99 %.
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,11 (dd, J=8,42, 1,10 Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 3 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,55 (t, J=7,69 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H).

Ejemplo 4

Los siguientes compuestos (compuestos (a) a (f) y (j) a (r)) se prepararon, o se pueden preparar, usando los procedimientos descritos anteriormente en la especificación.

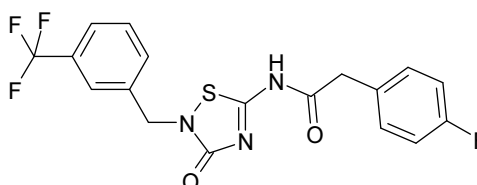
5

a) 4-fluoro-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



10 EM: [M+H]: 398,0; Pureza HPLC: 100 %; RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 8,19 (dd, J=8,79, 5,37 Hz, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,26 (t, J=8,79 Hz, 2 H) 4,94 (s, 2 H).

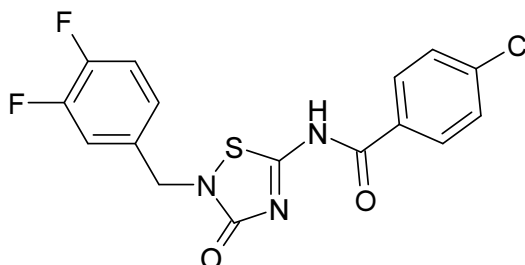
b) 2-(4-fluorofenil)-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]acetamida



15

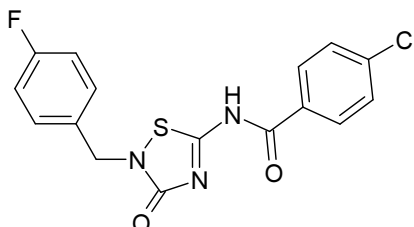
EM: [M+H]: 412; Pureza HPLC: 100 %; RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,64 (s, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 7,57 - 7,60 (m, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 7,31 (dd, J=8,55, 5,37 Hz, 2 H) 7,06 (t, J=8,79 Hz, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 3,86 (s, 2 H);

20 c) 4-cloro-N-[2-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



25 EM: [M+H]: 382,0; Pureza HPLC: 100 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8,30 Hz, 2 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,21 (ddd, J=6,23, 4,15, 2,08 Hz, 1 H) 4,78 (s, 2 H);

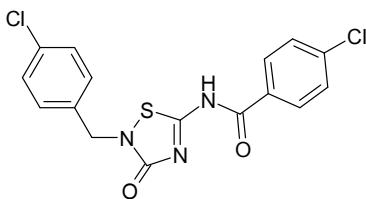
d) 4-cloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



30

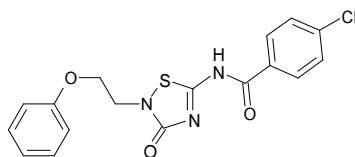
EM: [M+H]: 364,0; Pureza HPLC: 100 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,41 (dd, J=8,67, 5,49 Hz, 2 H) 7,21 (t, J=8,91 Hz, 2 H) 4,78 (s, 2 H);

e) 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-benzamida



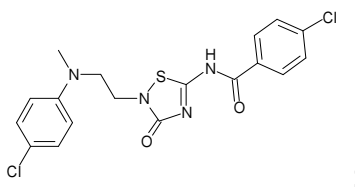
5 EM: [M+H]: 380,0; Pureza HPLC: 100 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 4,79 (s, 2 H);

f) 4-Cloro-N-[2-[2-(fenoxi)etil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida

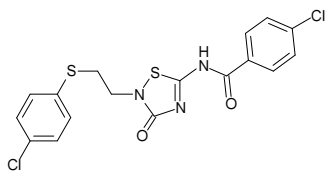


10 EM: [M+H]: 377,0; Pureza HPLC: 100 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,30 (dd, J=8,55, 7,32 Hz, 2 H) 6,93 - 6,99 (m, 3 H) 4,20 (t, J=5,00 Hz, 2 H) 3,97 (t, J=5,01 Hz, 2 H);

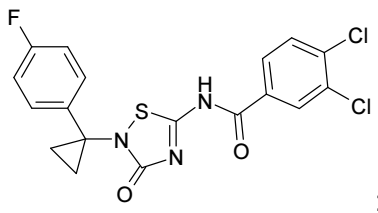
15 g) 4-Cloro-N-[2-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



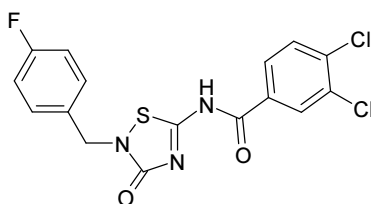
20 h) 4-Cloro-N-[2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletíl]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



i) 3,4-Dicloro-N-[2-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



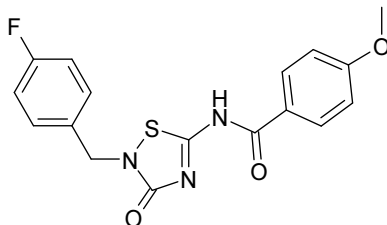
25 j) 3,4-Dicloro-N-[2-[1-(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,78 (s, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 7,83 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H) 8,02 (dd, $J=8,55$, 1,95 Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H);

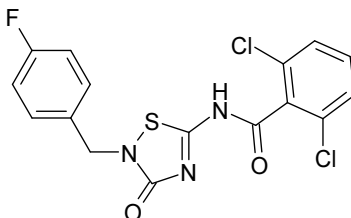
k) N-[2-[(4-Fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-4-metoxi-benzamida

5



EM:[M+H]: 360; Pureza HPLC: 95 %;

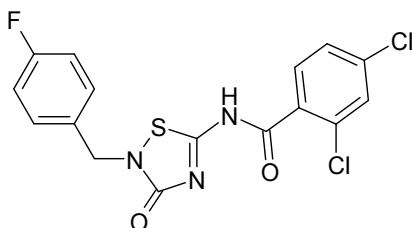
10 l) 2,6-Dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



EM:[M+H]: 398; Pureza HPLC: 95 %;

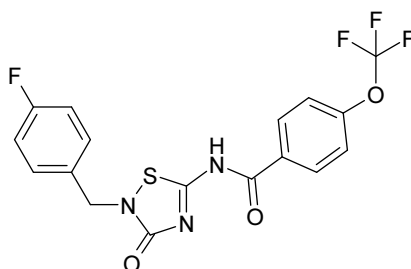
15

m) 2,4-Dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



20 EM:[M+H]: 398; Pureza HPLC: 98 % RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,80 (s, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,60 (dd, $J=8,42$, 2,08 Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 13,71 (s a, 1 H);

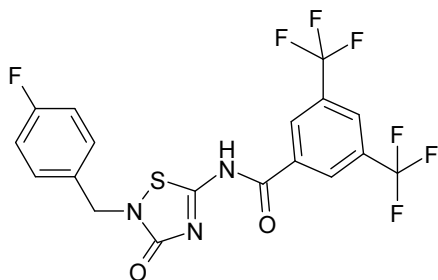
n) N-[2-[(4-Fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-4-(trifluorometoxi)-benzamida



25

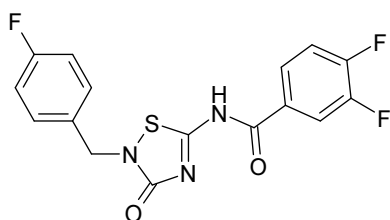
EM:[M+H]: 414; Pureza HPLC: 100 %;

o) N-[2-[(4-Fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida



5 EM:[M+H]: 466; Pureza HPLC: 95 %;

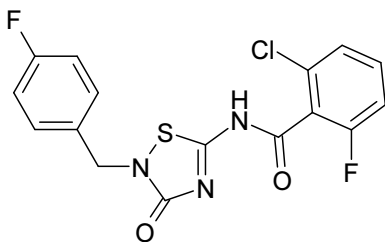
p) 3,4-Difluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



10

EM:[M+H]: 366; Pureza HPLC: 100 %;

q) 2-Cloro-6-fluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida

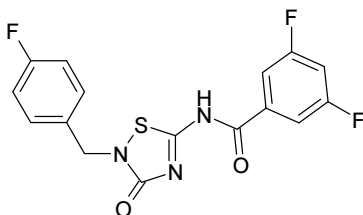


15

EM:[M+H]: 382; Pureza HPLC: 100 %; y

r) 3,5-Difluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida

20



EM:[M+H]: 366; Pureza HPLC: 95 %.

25 Los compuestos 4j-4r se sintetizaron partiendo de un compuesto de fórmula III por reacción con compuestos de la fórmula IV en la que L₂ es cloro y W¹ es -C(O)- (cloruro de benzoílo sustituido).

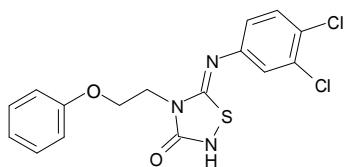
Los compuestos 4j-4r se sintetizaron como una pequeña colección de compuestos de la siguiente manera:

30 Se mezcló 5-amino-2-(4-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona y piridina en 400 µl de acetonitrilo. Se añadió el cloruro de ácido en 100 µl de acetonitrilo. La reacción se agitó durante la noche. Se añadieron 50 µl de KOH 2 M para hidrolizar el subproducto disustituido. Después de 1 día, la reacción se acidificó con 100 µl de TFA, se diluyó a 2 ml con DMSO/metanol/agua, y se purificó por cromatografía de fase inversa (ACE C8, 5 µm, 21x50 mm, flujo 25 ml/min, gradiente: agua+TFA al

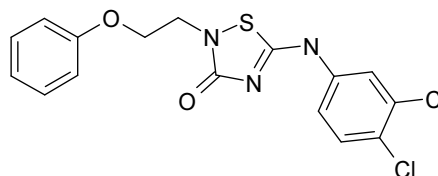
0,1 %/acetonitrilo, durante 6 minutos).

Ejemplo 5

- 5 a) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona; y
b) 5-(3,4-Dicloro-fenilamino)-2-(2-fenoxietil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



5a



5b

10 (i) (2-Fenoxi-etil)-urea

Se puso 2-fenoxietilamina (137 mg, 1 mmol) y urea (300 mg, 5 mmol) en un vial de microondas de 2 ml. Se añadieron HCl conc. (200 µl) y agua (500 µl) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min en irradiación de microondas. Después de enfriar, el vial se llenó de un precipitado de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con varias porciones de agua. Después de secar al vacío en un desecador de vacío, se aislaron 167 mg (93 %) de producto como un material cristalino de color blanco. La HPLC-EM reveló que el producto consistía en una mezcla de 67 % de producto y 33 % de producto dialquilado. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 4-5 % en CH₂Cl₂) dio 79 mg (44 %) de producto puro como un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,28 (dd, J=8,91, 7,20 Hz, 2 H) 6,90 -6,99 (m, 3 H) 4,02 (t, J=5,37 Hz, 2 H) 3,51 (t, J=5,37 Hz, 2 H).

(ii) (a) 1-[(3,4-Diclorofenil)carbamotioil]-1-(2-fenoxietil)urea

(b) 1-[(3,4-Diclorofenil)carbamotioil]-1-(2-fenoxietil)urea

A una solución de (2-fenoxietil)-urea (79 mg, 0,44 mmol, de la etapa (i) anterior) en THF seco (2 ml), se le añadió gota a gota n-BuLi. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se le añadió gota a gota el isotiocianato de 3,4-diclorofenilo (89 mg, 0,44 mmol) en THF seco (2 ml). Después de 1,5 h, Una HPLC reveló la desaparición casi completa del material inicial. Se le añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y EtOAc (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con otros 20 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml) y se secó sobre MgSO₄. La concentración al vacío dio 158 mg de un aceite de color amarillo. Una HPLC-EM reveló dos productos con el peso molecular esperado, m/z=384.

La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 30 % en n-hexano) dio los productos: a: 29 mg, Tr = 2,875 min (ACE, CH₃CN al 10-97 % en 3 min, 1 ml/min): 73 % de pureza, m/z=384; b: 34 mg (Fr 11-16) Tr=2,908 min (ACE, CH₃CN al 10-97 % en 3 min, 1 ml/min): 97 % de pureza, m/z=384.

Estos dos productos no se caracterizaron adicionalmente. Se ciclaron en dos experimentos separados.

40 (iii) (a) 5-(3,4-Diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

(b) 5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(2-fenoxietil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona

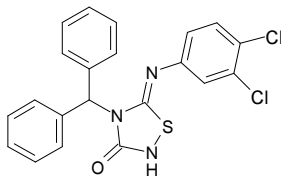
La ciclación de los compuestos de las etapas (ii)(a) y (ii)(b) para obtener los productos se hizo de acuerdo con el proceso mostrado en la etapa (ii) del Ejemplo 1. La purificación por RP-HPLC dio los compuestos deseados.

5(a): EM: [M+H]: 385,0; Pureza HPLC: 97 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,42 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,05 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 6,99 - 7,03 (m, 2 H) 6,92 (tt, J=7,32, 1,04 Hz, 1 H) 6,87 (dd, J=8,67, 2,52 Hz, 1 H) 4,10 - 4,16 (m, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 2 H);

5(b)b: EM: [M+H]: 385,0; Pureza HPLC: 100 %; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,01 (s, 1 H) 8,05 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,79, 2,44 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 6,93 - 6,99 (m, 3 H) 4,17 (t, J=4,88 Hz, 2 H) 4,00 (t, J=4,88 Hz, 2 H).

Ejemplo 6

4-Benzohidril-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



5

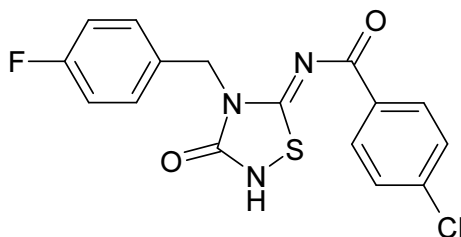
El siguiente compuesto se formó usando los mismos métodos descritos en los ejemplos 1 y 5, con los materiales iniciales apropiados, excepto la última etapa de ciclación en la que se usó EtOAc en lugar de EtOH como disolvente.

10 EM: $m/z=428$ $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 98 % (ACE), 96 % (XTerra); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,95 (s a, 1 H) 8,02 (s a, 1 H) 7,61 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 5 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,22 (d, $J=7,32$ Hz, 4 H) 6,62 (s, 1 H).

Ejemplo 7

15

a) 4-Cloro-N-[4-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida

20 **(i) N-(Carbamoilcarbamotoil)-4-cloro-benzamida**

Se mezcló isotiocianato de 4-clorobenzoilo (395 mg) y 600 mg de urea (5 equiv.) en 30 ml de acetona y se agitó a reflujo 1 día. La reacción se concentró y el residuo se suspendió en éter dietílico. El residuo se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido de color blanco se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y la solución resultante se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml); se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta quedar un sólido de color blanco (0,35 g, 1,4 mmol, 70 % de rendimiento).

25

(ii) 4-Cloro-N-(3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida

30 Se mezcló N-(carbamoilcarbamotoil)-4-cloro-benzamida (350 mg) de la etapa (i) anterior con 50 ml de acetato de etilo. Se le añadió bromo (224 mg) en 5 ml de acetato de etilo. Después de 30 minutos se le añadieron 10 ml de agua y 10 ml de metanol. La mezcla se concentró y el residuo se trituró con agua/metanol y se secó al vacío para dar el producto como un sólido de color blanco, 0,25 g, 0,98 mmol, 70 % de rendimiento.

30

(iii) 3,4-Dicloro-N-[4-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden] benzamida

35 Se mezcló 4-cloro-N-(3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida (50 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) y 55 mg (0,40 mmol, 2 equiv.) de carbonato de potasio en 5 ml de DMF. Se añadió gota a gota bromuro de 4-fluorobencilo (38 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de DMF. La mezcla se agitó 15 min y después la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase orgánica se lavó 2x con 100 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 40 % en hexano), para dar el producto como un sólido blanco, 8 mg, 22 μ mol, 11 %.

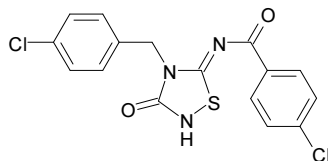
40

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,17 (s, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 8,19 - 8,23 (m, 2 H) 10,46 (s a, 1 H); EM: $[M+H]^+$; Pureza HPLC: 93 %.

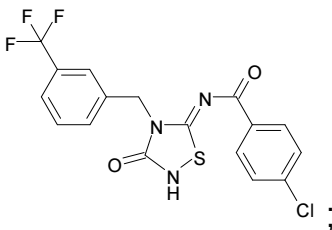
45

Los siguientes compuestos se pueden preparar de acuerdo con los métodos divulgados en el Ejemplo 7(a):

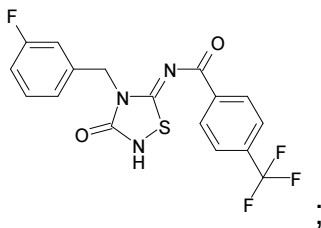
b) 4-Cloro-N-[4-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida



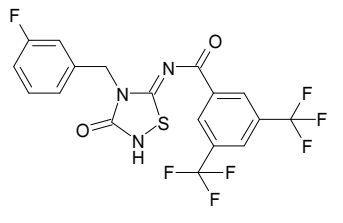
5 c) 4-Cloro-N-[3-oxo-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida



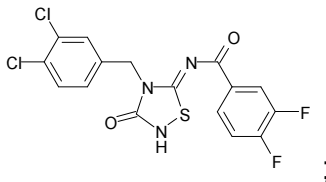
10 d) N-[4-[(3-Fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]-4-(trifluorometil)benzamida



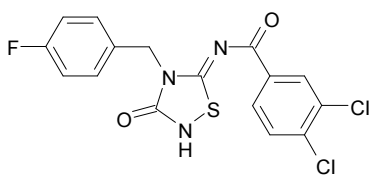
e) N-[4-[(3-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



f) N-[4-[(3,4-Diclorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]-3,4-difluorobenzamida



y
g) 3,4-Dicloro-N-[4-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-iliden]benzamida

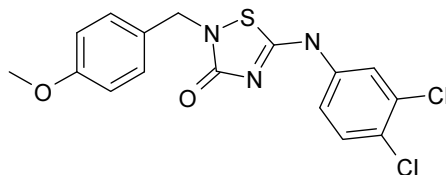


Ejemplo 8

Los siguientes compuestos (a a d, f, k, l, o a r y w) se prepararon, o se pueden preparar, usando los procedimientos que se describen en el Ejemplo 1, excepto que en la etapa (i):

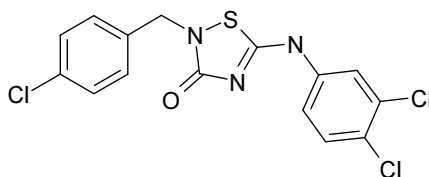
- (i) no se usa base en la primera etapa para asegurar el acoplamiento del derivado isotiocianato con el nitrógeno primario del derivado urea;
- (ii) se usa como disolvente DMF al 20 % en acetonitrilo; y
- (iii) la mezcla de reacción se agita 48 h a 80 °C.

a) 1,5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(4-metoxibencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



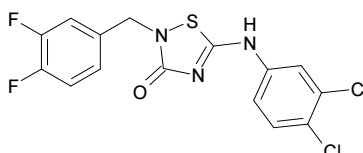
RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 6,92 (q, $J=5,13$ Hz, 2 H) 7,24 (q, $J=5,13$ Hz, 2 H) 7,45 (dd, $J=8,79$, 2,44 Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H); ESI EM $m/z=382$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 100 %;

b) 1,5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(4-clorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



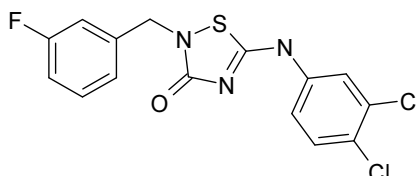
RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,81 (s, 2 H) 7,32 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,63 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H); EM: ESI EM $m/z=386$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 95 %;

c) 1,5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(3,4-difluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



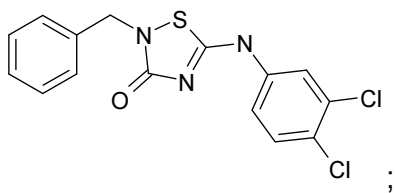
RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,80 (s, 3 H) 7,14 - 7,17 (m, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 3 H) 7,63 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H); ESI EM $m/z=388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 100 %;

d) 1, 5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(3-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona

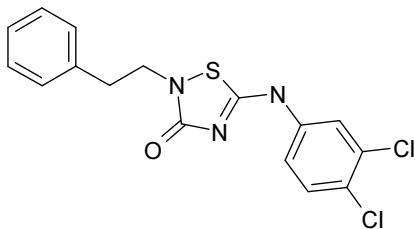


RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,83 (s, 2 H) 7,09 - 7,18 (m, 3 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 7,63 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H); EM: 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Pureza HPLC: 97 %;

e) 1,5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(bencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona

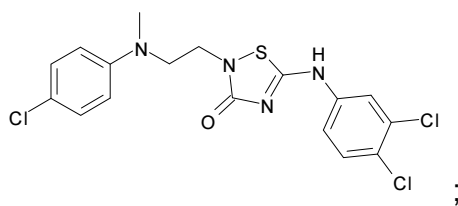


5 f) 5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-fenetil-[1,2,4]tiadiazol-3-ona

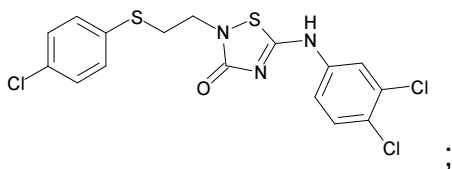


10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89 (t, *J*=7,08 Hz, 2 H) 3,87 (t, *J*=7,08 Hz, 2 H) 7,19 - 7,34 (m, 5 H) 7,42 (dd, *J*=8,79, 2,44 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H); EM: 367 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 97 %;

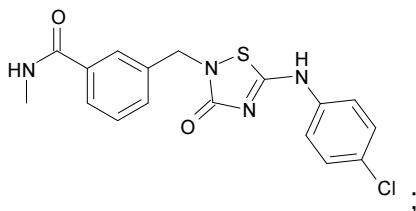
g) 2-[2-(4-Clorofenil)-metil-amino]etil-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



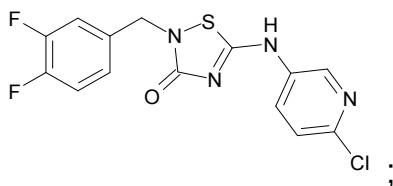
15 h) 2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



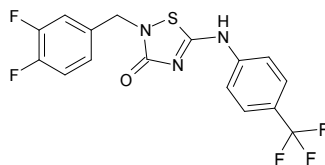
20 i) 3-[[5-(4-Clorofenil)amino]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-2-il]metil]-N-metil-benzamida



25 j) 5-[(6-Cloro-3-piridil)amino]-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona

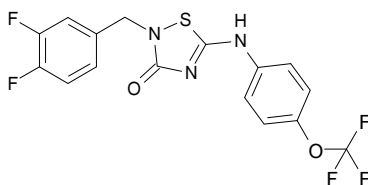


k) 2-[(3,4-Difluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



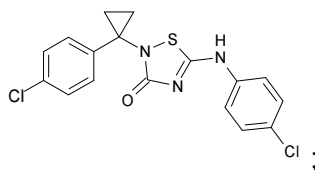
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,82 (s, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,72 - 7,77 (m, 2 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H); EM: 388 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 95 %;

l) 2-[(3,4-Difluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona

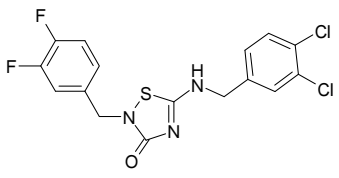


10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,79 (s, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 7,33 - 7,49 (m, 4 H) 7,70 (d, *J*=9,03 Hz, 2 H); EM: 404 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 100 %;

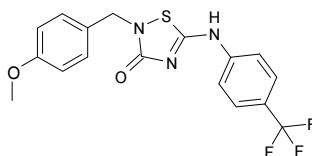
15 m) 5-[(4-Clorofenil)amino]-2-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



20 n) 5-[(3,4-Diclorofenil)metilamino]-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona

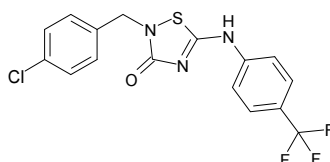


o) 2-[(4-Metoxifenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 4,74 (s, 2 H) 6,89 - 6,97 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H); EM: 382 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 100 %;

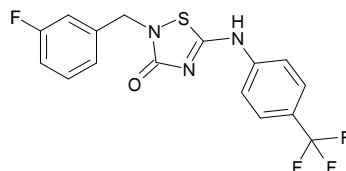
30 p) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,82 (s, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,73 - 7,77 (m, 2 H) 7,77 - 7,83 (m, 2 H); EM: 387 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 100 %;

q) 2-[(3-Fluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona

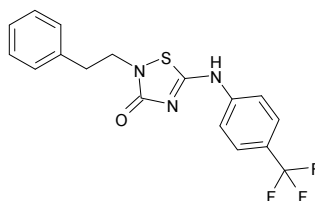
5



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,84 (s, 2 H) 7,10 - 7,20 (m, 3 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 2 H) 7,77 - 7,84 (m, 2 H); EM: 370 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 100 %;

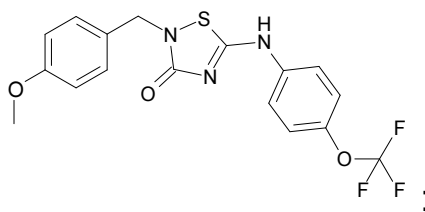
10

r) 2-[Feniletil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



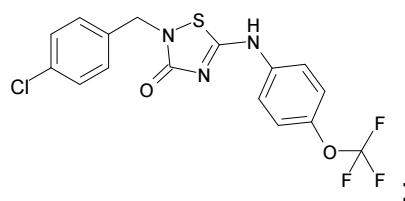
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (t, *J*=7,08 Hz, 2 H) 3,88 (t, *J*=7,08 Hz, 2 H) 7,19 - 7,34 (m, 5 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H); EM: 360 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 95 %;

s) 2-[(4-Metoxifenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



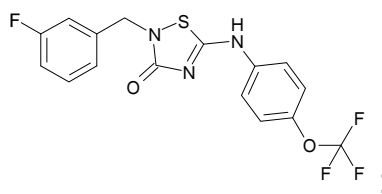
20

t) 2-[(4-Clorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



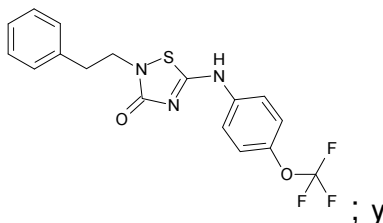
25

u) 2-[(3-Fluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona

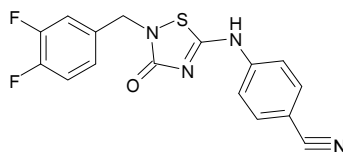


30

v) 2-[Feniletil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



5 w) 4-[[2-[(3,4-Difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]amino]benzonitrilo



10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,82 (s, 2 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H); EM: 345 [M+H]⁺; Pureza HPLC: 95 %.

Pruebas biológicas

15 Se pueden obtener descripciones de las líneas de células de cáncer que incluyen la fuente, tipo de tumor y morfología, de la Colección Americana De Cultivos Tipo (ATCC) o en su sitio Web (www.atcc.org). Las líneas de células son tanto de tumores primarios como de sitios metastásicos (por ejemplo MCF-7, MDA-MB231, HT-29, SKOV-3 y PC-3, entre otros probados).

Prueba A

20

Prueba de proliferación celular

Reactivos:

25 Medio Eagle modificado de Dulbecco (D-MEM) +1000 mg/l de glucosa +GlutaMAX™1 + piruvato (Gibco n.º 21885-025)
 Suero bovino fetal V/V (Gibco 10500-064)
 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU)
 Sulfóxido de dimetilo 30 (DMSO)

30

35 Las líneas de células de cáncer PC-3 se propagaron en D-MEM (Gibco 21885) suplementado con 10 % de suero fetal de becerro. Se sembraron 15000 células por pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. El medio de cultivo se cambió a D-MEM libre de suero durante 24 horas. Después, el medio de cultivo se cambió a D-MEM libre de suero que contenía DMSO al 0,2 % como control de vehículo, o 0,3, 0,6, 1,2 o 2,5 μM (o 1,25, 2,5, 5, 10 μM (como se indica en la Tabla 1 a continuación)) de los compuestos seleccionados del Ejemplo 1 al Ejemplo 8, en DMSO al 0,2 % por cuadruplicado. Después de 18 horas de incubación se le agrego BrdU de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Después de 6 horas de incubación en presencia de BrdU, el medio de cultivo se retiró y la incorporación de BrdU se midió usando el "Cell Proliferation ELISA, BrdU colorimetric" de Roche (11647229001), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

40

Resultados

45 La tasa de proliferación de las células PC-3 es reducida por concentraciones relevantes de los compuestos de prueba, medida mediante la incorporación de BrdU. Por ejemplo, en la prueba anterior, los compuestos seleccionados del Ejemplo 1 al Ejemplo 8, con respecto al control de vehículo (que presenta una incorporación de BrdU de 1 unidad), presentó las siguientes unidades (aproximadas) de incorporación de BrdU, a las concentraciones indicadas en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo (n.º)	Incorporación Unidades de BrdU	Conc. (µM)
1	0,39	0,6
2c	0,34	0,6
2e	0,17	5
2g	0,14	10
3	0,70	10
4a	0,309	10
4b	0,72	10
4c	0,393	10
4d	0,612	10
4e	0,355	10
4i	0,10	5
4l	0,20	10
4m	0,23	10
4n	0,17	2,5
4o	0,28	10
4p	0,26	10
5a	0,37	10
5b	0,14	10
6	0,42	1,25
8a	0,04	2,5
8b	0,18	2,5
8c	0,07	1,25
8f	0,08	5
8k	0,04	5
8l	0,10	5
8p	0,07	5
8q	0,15	5
8r	0,58	5
8w	0,28	5

Prueba B

5 Modelo de ratón *in vivo*- Prueba 1

Ratones sin pelo atímicos BALB/cA de 5 semanas de edad fueron suministrados por Taconic (Dinamarca) y se mantuvieron en condiciones de barrera durante una aclimatación de una semana. A las 6 semanas a 17 ratones se les inyectó por vía subcutánea en un costado $1,8 \times 10^6$ células de cáncer de mama humanas MDA-MB-231 (LGC Promochem-ATCC) en una solución 50/50 v/v de solución salina amortiguadora de fosfato (PBS) (Gibco 10010-015, Invitrogen) Matrigel HC (BD Biosciences).

Después de 11 días se observaron tumores palpables en 16 ratones. Se sacrificaron 2 ratones y los tumores se disecaron y examinaron. Dos grupos de 7 ratones cada uno se trataron una vez al día con inyecciones intraperitoneales de 1-10 mg/kg de peso corporal del compuesto de prueba en PBS al 79 %/Solutol HS 15 al 20 % (BASF)/DMSO al 1 % o control de vehículo, respectivamente, durante 5-30 días. Los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical y los tumores se disecaron.

Histología

El tejido del tumor se fijó durante la noche en PBS (que contenía 4 % p/v de paraformaldehído (Scharlau PA0095, Scharlau Chemie SA, España) a +4 °C. El tejido de tumor se conservó en frío mediante una incubación de 24 horas en PBS que contenía sacarosa al 30 % p/v (BDH n.º 102745C (www.vwr.com) a +4 °C, y se incrustó en medio de incrustación Tissue-Tek (Sakura Finetek Europa BV, Países Bajos). Se generaron criosecciones de 10 µm y se tiñeron con hematoxilina Mayers (Dako) durante 5 minutos, y se destiñeron 3 x 10 minutos en agua corriente. Se montaron portaobjetos usando medio de montaje acuoso Dako faramount y se examinaron usando un microscopio Nikon Eclipse TS 100, documentado usando un Nikon coolpix 4500.

La morfología de los tumores de los ratones tratados con compuesto de prueba y vehículo se analizó mediante examen microscópico de las criosecciones teñidas con hematoxilina.

Modelo de ratón *in vivo*- Prueba 2

Se siguió el procedimiento de prueba anterior, pero se inyectó por vía subcutánea a 16 ratones (en lugar de 17).

Después de 6 días se observaron tumores palpables en los 16 ratones. Dos grupos de 8 ratones cada uno se trataron una vez al día con inyecciones intraperitoneales de 7,5 mg/kg de peso corporal del compuesto de prueba en PBS al 79 %/Solutol HS 15 al 20 % (BASF)/DMSO al 1 % o control de vehículo, respectivamente, durante 27 días. El tamaño del tumor se midió con calibrador cada tercer día.

Los resultados del área del tumor en el primer grupo de ratones (tratados con compuesto de prueba) se compararon contra el segundo grupo de ratones ("no tratados") después de un cierto número de días.

Como se apreciará, la prueba B que se describe anteriormente proporciona uno de muchos posibles modelos de xenoinjerto *in vivo*. Se pueden hacer modificaciones de la prueba B anterior (por ejemplo cambiando algunos o todos de: la formulación de los compuestos de prueba, la línea celular, y el tipo de ratones utilizados).

Prueba C

Activación de AMPK y S-79 ACC

Compuesto de prueba:

Se prepararon compuestos seleccionados entre los ejemplos 1, 4 a 6 y 8. Se preparó una solución de reserva de 10 µM disolviendo el compuesto en DMSO al 100 %.

Línea celular y cultivo de células:

Células PC3 humanas se compraron a LGC Promochem-ATCC (ATCC n.º catálogo CRL-1435). Las células PC3 se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (Gibco 21885) que contenía 5 % de suero bovino fetal (Gibco 10500-064), 25 µg/ml de gentamicina (Gibco 20 15750) y aminoácidos no esenciales 1x (Gibco 11140). Las células se incubaron en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % a 37 °C y se pasaron cada 3 días por tripsinización. Para los experimentos se cultivaron las células PC3 en medio completo con 10 % de suero bovino fetal en placas de 60 mm de diámetro, desarrolladas a 70-80 % de confluencia, y se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco libre de suero durante 5 horas. Después, las células se trataron con 10 µM del compuesto del Ejemplo 1 durante 24 horas. La concentración final de DMSO no rebasó 0,1 %, lo que no afectó la fosforilación de AMPK o eEF2 (se usó como control DMSO al 0,1 %).

Análisis de Western Blot:

Las células PC3 se sometieron a lisis en amortiguador (100 mM TRIS pH 6,8, 2 % p/v de dodecilsulfato de sodio (SDS), 10 mM de NaF, 10 mM de β-glicerofosfato, 1 mM de vanadato de sodio). Los desechos celulares se removieron por centrifugación a 14.000 X g durante 15 min a 4 °C y el sobrenadante resultante se usó para Western blot. Las concentraciones de proteína de los lisados se midieron usando un kit de prueba de proteína BCA (Perforado n.º 23225). Para el Western blot se cargaron 15 µg de proteína en cada pocillo de un gel de 4-12 % de bis/tris para la detección de AMPK o S-79 ACC (Criterion precast gel Bio-Rad n.º 345-0117), y se ejecutó de acuerdo con la recomendación de los fabricantes. Los geles se aplicaron sobre filtros de celulosa (Hybond-C extra Amersham n.º RPN203E). Los filtros se bloquearon en 20 mM de TRIS pH 7,5, 137 mM de NaCl, 25 % v/v de Tween20 y leche descremada en polvo al 5 % p/v durante 30 minutos. Los filtros se incubaron durante la noche en solución bloqueadora con fosfo-AMPK (Thr172) o fosfo-acetil CoA carboxilasa (señalización celular n.º 2531 y n.º 3661), o con un anticuerpo pan-AMPK (señalización celular n.º 2532).

Los filtros se lavaron en 20 mM de TRIS pH 7,5, 137 mM de NaCl, 25 % v/v de Tween20, 3 x 5 min. Los filtros se incubaron en solución bloqueadora con anticuerpo secundario, anti-IgG de conejo de cabra conjugado con peroxidasa (Jackson ImmunoResearch n.º 111-035-003) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los filtros se

lavarón como anteriormente durante 3 x 10 minutos. La señal se reveló con el kit SuperSignal West Dura ECL (Perforado n.º 1859024) y se expuso al Hyperfilm ECL Amersham n.º 28906837).

Resultados

El resultado del Western blot mostró que los compuestos seleccionados entre ejemplos 1, 4 a 6 y 8 estimularon la fosforilación de Thr-172 de la subunidad ϵ de AMPK (en comparación con el control), y aumentaron la producción de acetil coenzima A fosforilada (un sustrato de AMPK), como se representa en las figuras 1 y 2.

Prueba D

Datos de citotoxicidad *in vitro* con varias líneas de células en una placa de 96 pocillos

Estudio de citotoxicidad de SRB

Las células se sembraron y desarrollaron en presencia de concentraciones variables del compuesto o los compuestos de prueba durante un periodo de 3 días (72 horas). Después, las células se fijaron a la placa y se expusieron al colorante sulforodamina B (SRB). Las cantidades variables de inhibición de la proliferación producen una curva patrón de la cual se determinó el valor de CI_{50} .

Sección A: Siembra de las células en la placa

Se sembraron placas de 96 pocillos en esta prueba a una densidad de siembra determinada correspondientemente para cada línea celular.

Células adherentes:

1. Cosechar las células y contarlas. Todos los procedimientos asociados con la cosecha y preparación de suspensiones celulares se efectuarán en una campana de clase II.
2. En la prueba se usa una placa de cultivo celular estéril de 96 pocillos (placa de cultivo de tejido de fondo plano Microtest, Falcon 3072).
3. Diluir las células a la densidad de siembra apropiada.
4. Añadir 100 μ l de la suspensión celular a los pocillos B1 a G12.
5. Añadir 100 μ l de medio a todos los pocillos en blanco (A1 a A12, H1 a H12).
6. Incubar las placas durante la noche a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO_2 .

Células en suspensión:

1. Cosechar las células y contarlas. Todos los procedimientos asociados con la cosecha y preparación de suspensiones celulares se efectuarán en una campana de clase II.
2. En la prueba se usa una placa de cultivo celular estéril de 96 pocillos (placa de cultivo de tejido de fondo plano Microtest, Falcon 3072).
3. Diluir las células a la densidad de siembra apropiada.
4. Añadir 100 μ l de la suspensión celular a los pocillos B1 a G12.
5. Añadir 100 μ l de medio a todos los pocillos en blanco (A1 a A12, H1 - H12).
6. Añadir los fármacos a las células inmediatamente después de depositarlas en las placas.

Sección B: Adición del compuesto o compuestos a las células

7. Preparar la placa para el compuesto o los compuestos de prueba y transferir el compuesto diluido a la placa de prueba preparada en la sección A.
8. Sobre la placa de compuesto añadir 100 μ l de medio de cultivo celular a los pocillos B3-G3 a B10-G10.
9. Diluir los artículos de prueba a 250 μ M en el medio de cultivo celular en un tubo separado, que hará la concentración inicial de 50 μ M. La concentración de reserva del compuesto o los compuestos de prueba es 10 mM, por lo tanto diluir 1:40 para obtener una concentración 250 μ M.
10. Añadir 200 μ l del lote diluido de fármaco a los pocillos vacíos B2 a G2, y mezclar pipeteando hacia arriba y hacia abajo 3 veces.
11. Transferir 100 μ l de cada uno de estos pocillos (usando una pipeta de multicanal) a los pocillos B2-G2, etc., y continuar diluyendo 1:2 por toda la placa hasta la columna 10. Desechar el exceso de 100 μ l de cada fila en la columna 10. La columna 11 contiene DMSO de control. La fila 12 contiene 100 μ l de medio en blanco.
12. Control de DMSO igual que el fármaco: Diluir DMSO al 100 % en medio. Pipetear 100 μ l a la fila 11 vacía de la placa de compuesto. De esta se añadirán 25 μ l a la placa de prueba que contiene las células, lo que dará una concentración final de 0,5 %. Control en blanco: Pipetear 100 μ l de medio en blanco a la fila 1 y 12, 25 μ l de esto se añadirán a la placa de prueba que contiene las células.
13. Usando una serie nueva de puntas, transferir las diluciones de fármaco de la placa de compuesto a la placa de prueba que contiene las células (25 μ l de fármaco diluido transferido a los 100 μ l de células en la placa de

prueba; el volumen final será de 125 µl). Iniciar con las concentraciones de fármaco más bajas.

14. Incubar la placa de prueba a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO₂ durante 3 días.

Sección C: Fijación y tinción de las células

Al final del periodo de incubación será necesario fijar las células y hacer la prueba de SRB como se describe a continuación:

1. Transferir la placa de la incubadora en la unidad de cultivo celular a 4 °C; dejar las células una hora.

2. Líneas celulares adherentes: Fijar las células en la placa agregando cuidadosamente 30 µl de ácido tricloroacético al 50 % v/v frío (TCA BDH 102863H) al medio de cultivo celular ya en los pocillos, de modo que la concentración final del TCA es de 10 % v/v.

Líneas celulares en suspensión: Fijar las células a la placa añadiendo cuidadosamente 30 µl de ácido tricloroacético al 80 % v/v frío (TCA BDH 102863H) al medio de cultivo celular ya en los pocillos, de modo que la concentración final del TCA es de 16 % v/v.

1. Incubar a 4 °C durante 1 hora.

2. Sumergir la placa en un recipiente de plástico que contiene agua destilada, de tal manera que cada pocillo se llene con agua. Dejar remojar 1 minuto. Sacudir la solución de lavado en el recipiente y repetir esta etapa de lavado cuatro veces más. Finalmente, sacudir la solución de lavado y dejar secar con el aire.

3. Cuando los pocillos están completamente secos, añadir a cada pocillo 100 µl de sulforrodamina B al 0,4 % p/v (SRB Sigma S1402) en ácido acético al 1 % v/v, e incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

4. Sacudir la SRB y lavar cuatro veces sumergiendo las placas 1 minuto en ácido acético al 1 % v/v. Sacudir la solución de lavado y dejar secar con el aire.

5. Cuando los pocillos están completamente secos añadir 100 µl de Tris base 10 mM pH 10,5 (el pH se ajusta a 10,5 usando una solución de hidróxido de sodio). Poner sobre un agitador de placa y mezclar 5 min. Leer la placa a 564 nm usando el espectrofotómetro de microplaca SPECTRAmax de adquisición de datos.

Prueba E

Resultados de la prueba clonogénica

Sección A: Siembra de las placas de prueba

Placas de 24 pocillos (Falcon cat. n.º 353047) de esta prueba se siembran a la densidad de siembra determinada correspondientemente para cada línea celular.

Agar de base:

1. Fundir agar al 1,6 % (Invitrogen Select Agar) en un aparato de microondas y enfriar a 40-42 °C en un baño de agua.

2. Calentar el medio de cultivo celular + 20 % FBS + 2X de cualquier otro suplemento del cultivo celular requerido a 40-42 °C en el baño de agua. Dejar al menos 30 minutos para que se equilibre la temperatura.

3. Mezclar volúmenes iguales de las dos soluciones para obtener 0,8 % de agar + medio + 10 % de FBS + 1X de suplementos de cultivo celular.

4. Añadir 0,2 ml/pocillo, dejar asentar. Las placas se pueden guardar a 4 °C durante hasta 1 semana.

Agar superior:

1. Fundir agar al 0,8 % (Invitrogen Select Agar) en un aparato de microondas y enfriar a 40 °C en un baño de agua.

2. Calentar el medio + 20 % FBS + 2X de cualquier otro suplemento del cultivo celular requerido, a la misma temperatura.

3. Cosechar y contar las células. Todos los procedimientos asociados con la cosecha y preparación de las suspensiones celulares se efectuarán en una campana de clase II.

4. Diluir las células en el medio a la densidad de siembra apropiada.

5. Marcar apropiadamente las placas de 24 pocillos con agar de base (si la placa se guarda en el refrigerador, retirar la placa de los 4 °C aproximadamente 30 minutos antes de proceder para dejar que se caliente a la temperatura ambiente).

6. Para el cultivo en placa mezclar volúmenes iguales de medio + 20 % FBS + 2X de suplementos de cultivo celular + solución de células y agar suave 0,8 % en un tubo de centrifuga de 15 ml tapado; mezclar suavemente y añadir a cada pocillo por duplicado 0,2 ml (usualmente el cultivo en placa se hace por cuadruplicado).

7. Incubar las placas durante la noche a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO₂.

Sección B: Adición del compuesto de prueba a las células

1. Preparar la placa para el compuesto o los compuestos de prueba y después transferir el compuesto diluido a la placa de prueba preparada en la sección A.

2. Diluir el compuesto o los compuestos de prueba a 120 μM en el medio de cultivo celular en un tubo separado, lo que hará una concentración inicial de 40 μM .

La concentración de reserva del compuesto o de los compuestos de prueba es de 10 mM; por lo tanto, diluir 1:83,3 para obtener una concentración 120 μM .

3. Hacer diluciones 1:2 de la solución de fármaco de prueba, 3 veces desde la concentración inicial de 120 μM , para preparar concentraciones de fármaco de prueba a 20, 10 y 5 μM .

4. Transferir 200 μl de cada concentración de prueba a cada pocillo por cuadruplicado. La columna 6 contiene 40 μM del compuesto o compuestos de prueba. La columna 5 contiene 20 μM del compuesto o compuestos de prueba, la columna 4 contiene 10 μM del compuesto o compuestos de prueba y la columna 3 contiene 5 μM de compuesto de prueba.

5. Los controles de DMSO igual que el fármaco: diluir DMSO al 100 % 1:83,3 en el medio. Pipetear 200 μl a la columna 2 de la placa de compuesto por cuadruplicado, lo que dará una concentración final de 0,4 %.

6. Control en blanco: Pipetear 200 μl del medio en blanco por pocillo a la columna 1 por cuadruplicado.

7. Incubar la placa de prueba a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO_2 durante 2-3 semanas.

Sección C: Tinción y conteo de las colonias celulares

Al final del periodo de incubación será necesario teñir y contar las colonias de células como se describe a continuación.

1. Marcar el fondo de cada pocillo dividiendo cada pocillo al menos en cuatro secciones.

2. Teñir las placas con 0,2 ml de violeta de cristal al 0,005 % durante 1 hora a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora humidificada.

3. Contar las colonias por pocillo para cada grupo de prueba usando un microscopio de disección.

4. Considerar un grupo de células como una colonia, al menos cada colonia debe tener 50 células.

5. Calcular el promedio del número de colonias de cada pocillo por grupo, y calcular el % de inhibición de formación de colonias celulares producida por el compuesto de prueba, usando la fórmula T/C %, en la que T es el grupo de prueba y C es el control.

Prueba F

Prueba de desfosforilación de PP2C

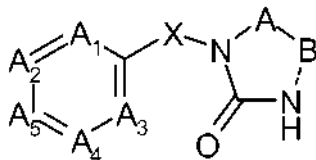
Se incubaron 10 ng de trímero de AMPK hiperfosforilado ($\alpha 1/\beta 1/\gamma 1$) de Invitrogen (PV4672) en un amortiguador que contenía: 40 mM de Hepes pH 7,45, 2 mM de MnCl_2 , 0,5 mM de DTT y 0,125 ng de PP2C- $\alpha 1$ recombinante (Abcam Ab51205), en presencia o en ausencia de inhibidores potenciales de la interacción/reacción enzimática, en un volumen total de 10 μl , durante 20 minutos a 30 °C. La reacción se terminó con la adición de 40 μl de solución de detención que contenía albumina al 1 % de suero bovino (BSA), 10 mM de EDTA y anticuerpo Fosfo-AMPK α (Thr172) (Señalización celular n.º 2531) a una dilución de 1/1000. Las muestras se transfirieron a una placa de 96 pocillos recubierta con glutatión (Perforado n.º 15140) y se incubaron durante la noche a + 4 °C. La placa se lavó 3 x 200 μl en PBS/0,05 % de Triton X-100. La placa se incubó con PBS/BSA al 1 % y anticuerpo anti-conejo de cabra conjugado con peroxidasa de rábano (Jackson Immunoresearch Laboratories Inc. n.º 111-035-003), a una dilución de 1/10000 durante 2 h a temperatura ambiente. La placa se lavó 3x200 μl en PBS/Triton X-100 al 0,05 %. La prueba se desarrolló añadiendo 100 μl del Sistema Substrato Líquido para ELISA (Sigma, T0440) durante 5-30 min. El desarrollo de la reacción se terminó añadiendo 25 μl 1 M en cada pocillo. La absorbancia se midió a 450 nm, en la que la absorbancia se correlaciona con la cantidad de p-T172 AMPK.

Resultados

Como se ilustra en la figura 3, los compuestos de los ejemplos 1 y 2c tienen la capacidad de reducir la desfosforilación de AMPK mediada por PP2C- $\alpha 1$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que:

A representa C(=N-W-D) o S;

B representa S o C(-NH-W-D);

cuando:

A representa C(=N-W-D) y B representa S, después la línea discontinua entre B y el átomo N es un enlace sencillo; o

A representa S y B representa C(-NH-W-D), después la línea discontinua entre B y el átomo de N es un doble enlace;

X representa $-Q-[CR^xR^y]_n-$;

W representa $-[CR^xR^y]_m-$ o $-C(O)-[CR^xR^y]_p-$;

Q representa un enlace, $-N(R^a)-$, $-S-$ u $-O-$;

A₁ a A₅ representan respectivamente C(R¹), C(R²), C(R³), C(R⁴) y C(R⁵), o, como alternativa, hasta dos de A₁ a A₅ pueden representar independientemente N;

D representa fenilo, piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶;

R^x y R^y, en cada ocasión que se usan en el presente documento, se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), arilo (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno) o R^x y R^y están enlazados para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, anillo que está él mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno);

R¹ a R⁵ representan independientemente H, halógeno, $-R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)-N(R^7a)R^7b$, $-N(R^7a)R^7b$, $-N(R^7)_3$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NH(O)R^7$, $-SO_3R^7$, arilo o heteroarilo (estos mismos grupos arilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y R¹⁶), o dos cualquiera de R¹ a R⁵ que son adyacentes entre sí, están enlazados opcionalmente para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, anillo que está él mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$;

R⁶ representa independientemente, en cada aparición que se usa en el presente documento, ciano, $-NO_2$, halógeno, $-R^{16}$, $-OR^8$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-NR^9R^{10}$, $-SR^{11}$, $-Si(R^{12})_3$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{15a}R^{15b}$, $-S(O)_2NR^{15c}R^{15d}$, arilo o heteroarilo (estos mismos grupos arilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y R¹⁶), o dos grupos cualquiera R⁶ que son adyacentes entre sí, están enlazados para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, anillo que está él mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$;

R⁷, en cada ocasión que se usa en el presente documento, se selecciona entre H o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo (en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno);

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente entre H, o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo, o R^{7a} y R^{7b} están enlazados opcionalmente para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, anillo que está él mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^7$, $-OR^7$ y $=O$;

R^a, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R^{15a}, R^{15b}, R^{15c} y R^{15d}, en cada ocasión que se usan en el presente documento, representan independientemente H o R¹⁶;

R¹⁶ representa, en cada ocasión que se usan en el presente documento, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

n representa 1 o 2;

m representa 0, 1 o 2;
 p representa 0, 1 o 2;
 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables,
 con la condición de que:

(A) cuando D es fenilo, entonces al menos uno de A₁ a A₅ no sea (C-H) y/o D esté sustituido con uno o más grupos R⁶, y,
 con la condición adicional de que:

(B) el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, no sea 4-bencil-5-picrilimino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

al menos uno de A₁ a A₅ no es (C-H) y/o D está sustituido con uno o más grupos -R⁶;

B representa S;

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), arilo (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, por ejemplo átomos de cloro) o R^x y R^y están enlazados para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo no aromático de 3 a 6 miembros no sustituido;

X representa -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-, -S-CH₂CH₂-, 1,1-ciclopropilo o -C(H)(4-clorofenil)-;

al menos uno de R¹ a R⁵, cuando está presente, representa halógeno, -R⁷, -CF₃, -CN, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}, -N(R⁷)₃⁺, -SR⁷, -OR⁷ o -NH(O)R⁷, o dos cualquiera de R¹ a R⁵ que están adyacentes entre sí, están enlazados opcionalmente para formar, junto con dos átomos del anillo de benceno esencial en el compuesto de fórmula I, un anillo aromático o no aromático de 3 a 8 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, anillo que está él mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R⁷, -OR⁷ y =O;

R⁶ representa independientemente -R¹⁶, -CN, -OCF₃, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ o -SR¹¹;

n representa 1 o 2; m representa 0 o 1; p representa 0 o 1; y/o

W representa un enlace directo, -CH₂-, -C(O)- o -C(O)CH₂-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

al menos uno de R¹ a R⁵, cuando está presente, representa 4H-[1,2,4]-triazolilo, -OR⁷, -Cl, -F, -CF₃, -CN o -C(O)-N(R^{7a})R^{7b};

cada R⁶ representa independientemente -CN, -CF₃, -OCF₃, -F o -Cl; y/o

W representa -C(O)- o -C(O)CH₂-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo:

- i) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- ii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- iii) 4-[(4-clorofenil)metil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- iv) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- v) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- vi) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- vii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-fenetil-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- viii) 4-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- ix) 4-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- x) 3-[[5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il]metil]-N-metilbenzamida;
- xi) 5-[(6-cloro-3-piridil)imino]-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xii) 4-[4-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]amino]benzonitrilo;
- xiii) 4-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xiv) 4-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xv) 3-[5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il]metil]benzonitrilo;
- xvi) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xvii) 4-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5-(4-clorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xviii) 5-[(4-clorofenil)metilimino]-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xix) 4-fluoro-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xx) 2-(4-fluorofenil)-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]acetamida;
- xxi) 4-cloro-N-[2-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxii) 4-cloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxiii) 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxiv) 4-cloro-N-[2-[2-(fenoxi)etil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxv) 4-cloro-N-[2-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;

xxvi) 4-cloro-N-[2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletíl]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 xxvii) 3,4-dicloro-N-[2-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 xxviii) 3,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 xxix) N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-4-metoxi-benzamida;
 5 xxx) 2,6-dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 xxxi) 2,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 xxxii) N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 xxxiii) N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida;
 xxxiv) 3,4-difluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 10 xxxv) 2-cloro-6-fluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 xxxvi) 3,5-difluoro-N-[2-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
 xxxvii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
 xxxviii) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(2-fenoxietil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
 xxxix) 4-benzhidril-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
 15 xl) 4-cloro-N-[4-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
 xli) 4-cloro-N-[4-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
 xlii) 4-cloro-N-[3-oxo-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-benzamida;
 xliii) N-[4-[(3-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-4-(trifluorometil)-benzamida;
 xliv) N-[4-[(3-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
 20 xlv) N-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-3,4-difluorobenzamida;
 xlvi) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-metoxibencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
 xlvii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-clorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
 xlviii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3,4-difluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
 xlix) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
 25 l) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(bencil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
 li) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-fenetil-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
 lii) 2-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 liii) 2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletíl]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 liv) 3-[[5-[(4-clorofenil)amino]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-2-il]metil]-N-metilbenzamida;
 30 lv) 5-[(6-cloro-3-piridil)amino]-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lvi) 2-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lvii) 2-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lviii) 5-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lix) 5-[(3,4-diclorofenil)metilamino]-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 35 lx) 3,4-dicloro-N-[4-[(4-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
 lxi) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lxii) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lxiii) 2-[(3-fluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lxiv) 2-[feniletíl]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 40 lxv) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lxvi) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lxvii) 2-[(3-fluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
 lxviii) 2-[feniletíl]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona; y
 lxix) 4-[[2-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]amino]benzonitrilo.

5. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), para su uso como un producto farmacéutico.

6. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

7. Un producto de combinación que comprende:

(A) un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B); y
 (B) otro agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer, en donde cada uno de los componentes (A) y (B) está formulado en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

8. Un producto de combinación de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende:

una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), otro agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer, y un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables; o

un kit de partes que comprende los componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer en mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables,

dichos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración en conjunto con el otro.

9. Un producto de combinación que comprende un kit de partes de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los componentes (a) y (b) son adecuados para su uso secuencial, por separado y/o simultáneo en el tratamiento del cáncer.

10. Un producto de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el otro agente terapéutico se selecciona entre:

(i) un agente citostático o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(ii) un inhibidor de la angiogénesis o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(iii) tamoxifeno o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(iv) un inhibidor de la aromatasas o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(v) trastuzumab (Herceptin) u otro anticuerpo que sea útil en el tratamiento del cáncer;

(vi) un inhibidor de tirosina cinasa, o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(vii) una glitazona o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(viii) biguanidas o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(ix) una estatina o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(x) un inhibidor de la actividad del blanco de la rapamicina de mamífero (mTOR) o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(xi) una oligomicina, o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(xii) AICAR (aminoimidazol carboxamida ribonucleótido) o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(xiii) un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(xiv) A-769662 (6,7-dihidro-4-hidroxi-3-(2'-hidroxil[1,1'-bifenil]-4-il)-6-oxo-tieno-[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo) o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(xv) D942 (ácido 5-(3-(4-(2-(4-fluorofenil)etoxi)-fenil)propil)furan-2-carboxílico) o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(xvi) AM251 (1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-yodofenil)-4-metil-N-(1-piperidil)pirazol-3-carboxamida) o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables;

(xvii) un activador de SIRT1 o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables; y/o

(xviii) salidosida o una sal, un solvato o un derivado farmacéuticamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables.

11. El uso de un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), o un producto de combinación como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

12. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), o un producto de combinación como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para uso en el tratamiento de cáncer.

13. Un producto de combinación como de acuerdo con la reivindicación 9, un uso como de acuerdo con la reivindicación 11 o un compuesto o un producto de combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en el que:

el cáncer es un tumor sólido o un tumor hematopoyético;

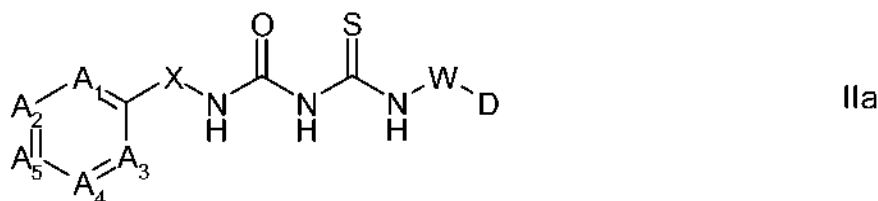
el cáncer es un tumor sólido del colon, la mama o la próstata;
el cáncer es de la mama; o
el cáncer es un tumor hematopoyético que es una leucemia.

5 14. El uso de un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes.

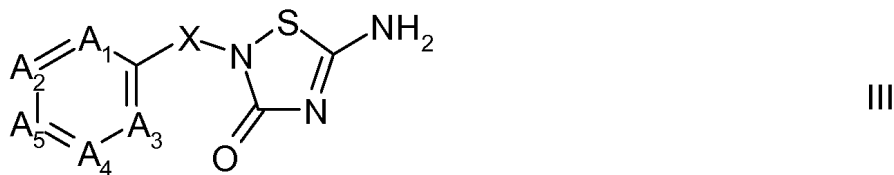
10 15. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables, pero sin la condición (B), para uso en el tratamiento de diabetes.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

15 (i) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, la ciclación de un compuesto de fórmula IIa,



20 en la que A₁ a A₅, X, W y D son como se han definido en la reivindicación 1;
(ii) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, W representa -[CR^xR^y]_m- y m representa 1 o 2, la reacción de un compuesto de fórmula III,



25 en la que A₁ a A₅ y X son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula IV,



30 en la que L₂ representa un grupo saliente adecuado, W¹ representa -[CR^xR^y]_m- en la que m representa 1 y D es como se ha definido en la reivindicación 1;

(iii) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, W representa -[CR^xR^y]_m- y m representa 0, la reacción de un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula V,



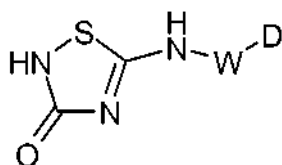
en la que L₃ es un grupo saliente adecuado y D es como se ha definido en la reivindicación 1;

40 (iv) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, W representa -C(O)-[CR^xR^y]_p-, la reacción de un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula VI,



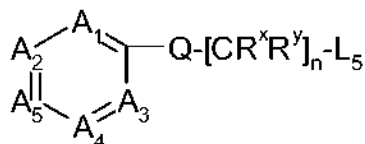
45 en la que L₄ es un grupo saliente adecuado u -OH, W² representa -C(O)-[CR^xR^y]_p-, y D es como se ha definido en la reivindicación 1;

(v) para los compuestos de fórmula I en la que A representa S, y Q es un enlace, -O- o -S-, la reacción de un compuesto de fórmula VII,



VII

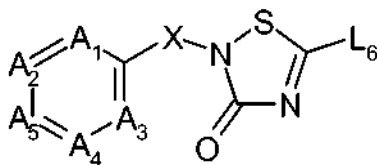
en la que W y D son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en la que A₁ a A₅, n, R^x y R^y son como se han definido en la reivindicación 1, L₅ es un grupo saliente adecuado y Q es un enlace, -O- o -S-;

(vi) para los compuestos de fórmula I en la que W es -[CR^xR^y]_m-, la reacción de un compuesto de fórmula IX,



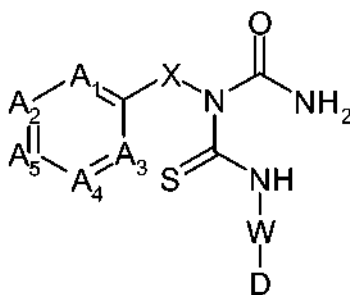
IX

en la que L₆ representa un grupo saliente adecuado y A₁ a A₅ y X son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,



en la que W y D son como se han definido en la reivindicación 1; y

vii) para los compuestos de fórmula I en la que B representa S, la ciclación de un compuesto de fórmula IIb,



IIb

en la que A₁ a A₅, X, W y D son como se han definido en la reivindicación 1 anterior.

Fig 1

Inanición de 24 h en células PC-3, 4 h de tratamiento

T-172 AMPK

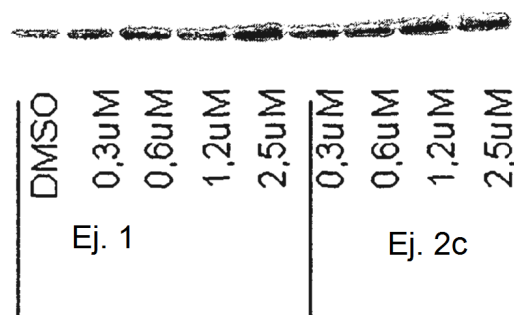


Fig 2

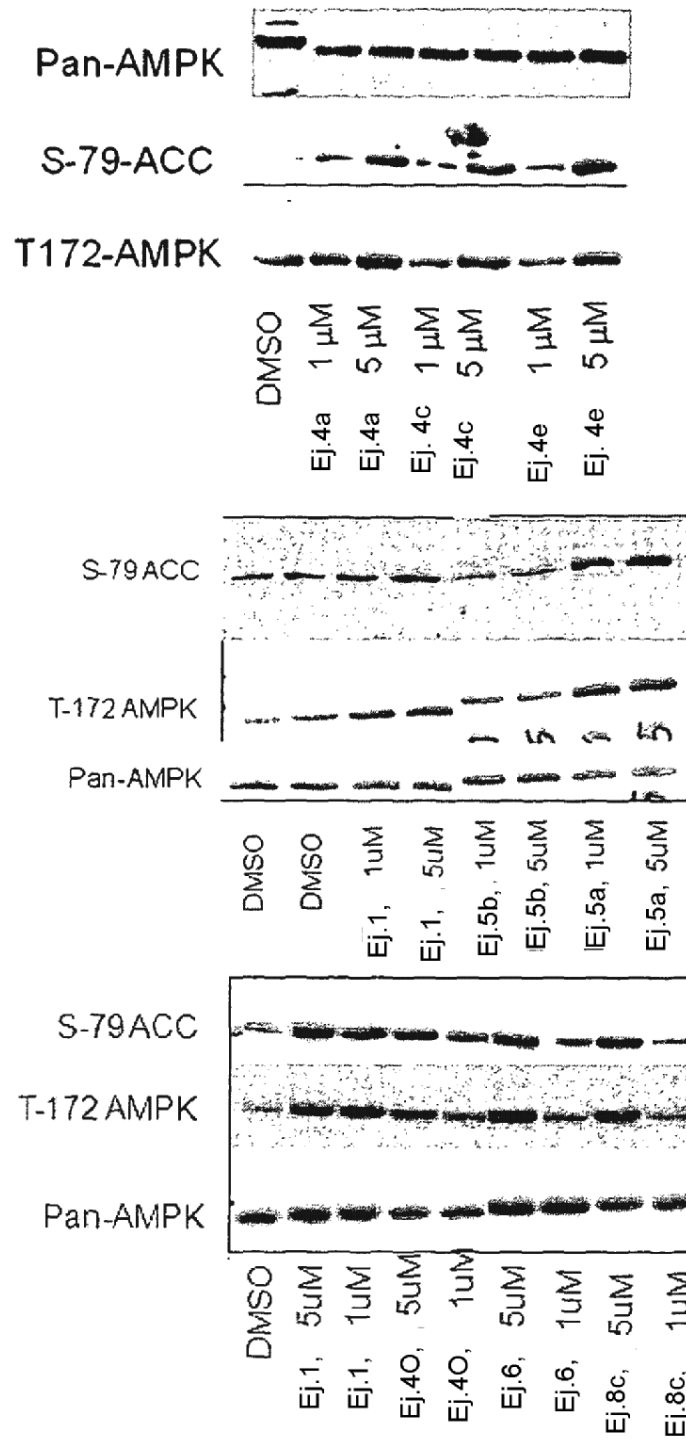
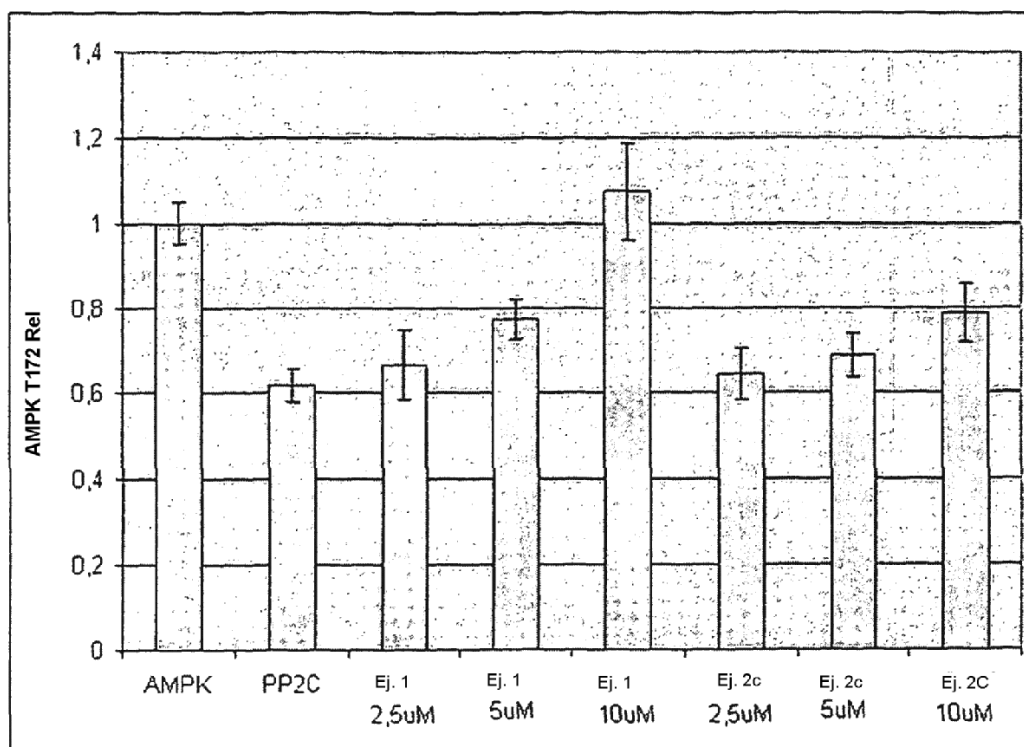


Figura 3

Ensayo de desfosforilación Ej. 1 frente a Ej. 2c



n=4