

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 459**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/10** (2006.01)

**C07D 417/10** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2013 PCT/GB2013/052213**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14030001**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2013 E 13759274 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2888254**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos condensados y su uso**

30 Prioridad:

**23.08.2012 US 201261692321 P**

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

**20.04.2017**

73 Titular/es:

**THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH : THE  
ROYAL CANCER HOSPITAL (100.0%)  
123 Old Brompton Road  
London, Greater London SW7 3RP, GB**

72 Inventor/es:

**JONES, KEITH;  
CHEESEMAN, MATTHEW DAVID;  
LINARDOPOULOS, SPYRIDON;  
FAISAL, AMIR;  
BARBEAU, OLIVIER REMI y  
KALUSA, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 609 459 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

Compuestos heterocíclicos condensados y su uso

5 **Campo técnico**

La presente invención concierne en general al campo de compuestos terapéuticos, y más específicamente a determinados compuestos heterocíclicos sustituidos.

10 La presente divulgación también concierne a composición farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, al uso, *in vitro* o *in vivo*, de dichos compuestos y composiciones, a la destrucción de células y/o inhibición de la proliferación celular, al uso de dichos compuestos y composiciones para tratar trastornos proliferativos tales como cáncer y a métodos para su preparación.

15 **Antecedentes**

PPM1D (también conocido como PP2C $\delta$ , Wip1) es un miembro de la clase de proteínas fosfatasas PP2C y se sabe que tiene un papel en la regulación del crecimiento celular y en la respuesta al estrés celular.

20 La expresión de PPM1D se identificó inicialmente como inducida de una manera dependiente de p53 en respuesta a radiación gamma o UV (1), y el PPM1D se ha implicado en la regulación negativa de las rutas de supresión tumoral (2).

PPM1D actúa como mediador en la regulación por retroalimentación de la señalización de p38-p53 por inactivación de la p38 MAP quinasa, MAPK/p38 (1, 3-4) mediante desfosforilación, que a su vez reduce la fosforilación y activación de p53.

Además, se ha mostrado que PPM1D desfosforila directamente a p53 (5). Otras funciones de PPM1D incluyen la regulación de la ruta de escisión de bases de la reparación del ADN (6), la función de receptores de progesterona (7), la regulación homeostática de las quinasas de puntos de control CHK1 y CHK2 (5, 8-11) y la activación de ataxia-telangiectasia mutada (12).

El gen de PPM1D mapea en la región genómica 17q23.2, amplificada recurrentemente en diversos tipos de tumores entre los que se incluyen meduloblastomas, neuroblastomas, adenocarcinomas pancreáticos, carcinomas de células claras de ovario y cáncer de mama (4, 13-20).

Estudios realizados en el Instituto de Investigación del Cáncer han demostrado que para la supervivencia de las células cancerosas procedentes de carcinomas mamarios y de células claras de ovario que alojan la amplificación de 17q23.2 (13, 15), se requiere la expresión de PPM1D y la actividad fosfatasa. Todos los casos que alojaban amplificación del gen de PPM1D presentaron sobreexpresión de PPM1D. La amplificación de PPM1D se asoció significativamente con sobreexpresión de HER2, y con amplificación de HER2, TOP2A y CCND1 (16).

Estos resultados proporcionan pruebas de que PPM1D es uno de los conductores de este amplicón y que PPM1D puede constituir una diana terapéutica para un subgrupo de cánceres de mama y ovario que alojan la amplificación del gen de PPM1D.

Se ha descubierto que el gen de PPM1D está sobreexpresado y amplificado en muchos tipos de cánceres, incluyendo pero sin limitación, cáncer de mama, carcinomas gástricos, adenocarcinoma de células claras de ovario, adenocarcinoma pancreático, neuroblastomas y meduloblastomas.

50 Sin desear ligarse a la teoría, se piensa que la amplificación o sobreexpresión de PPM1D también puede asociarse con un pronóstico particularmente malo en estos cánceres.

PPM1D también se ha identificado como una posible diana terapéutica en carcinomas de células claras de ovario (15) y cáncer de mama (23). Además, recientemente se ha mostrado que PPM1D confiere resistencia a CDDP (cis-diamina-dicloroplatino) en células OVCA, a través de la atenuación de la apoptosis dependiente de p53, mediada por Chk1, inducida por CDDP (21).

Los tumores con amplificación de PPM1D raramente contienen mutaciones en p53 y exhiben un pronóstico más malo en comparación con sus homólogos con PPM1D normal.

60 **Marcadores de diagnóstico para la amplificación de PPM1D**

La disponibilidad de diagnósticos moleculares para identificar el grupo de pacientes que puede beneficiarse de los inhibidores de PPM1D facilita el desarrollo de ensayos clínicos realizados en biología para analizar PPM1D como una diana terapéutica.

El Instituto de Investigación del Cáncer ha desarrollado reactivos que pueden usarse para la amplificación y sobreexpresión de PPM1D en muestras de archivo de cáncer de mama, incluyendo una sonda de CISH para PPM1D (22.)

- 5 Dada la ausencia de anticuerpos contra PPM1D validados que podrían aplicarse para inmunohistoquímica, una qRT-PCR basada en TaqMan que se había validado en ICR puede constituir una alternativa para evaluar los niveles de expresión de PPM1D en muestras patológicas habitualmente procesadas, siempre y cuando las muestras tengan un exceso de 50 % de células tumorales.

10 Referencias

1. Fiscella *et al* (1997). Wip1, a novel human protein phosphatase that is induced in response to ionizing radiation in a p53-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 6048-6053.
- 15 2. Lammers *et al* (2007). Role of Type 2C Protein Phosphatases in Growth Regulation and in Cellular Stress Signaling. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 42: 437-461.)
3. Takekawa *et al* (2000). p53-inducible Wip1 phosphatase mediates a negative feedback regulation of p38 MAPK-p53 signaling in response to UV radiation. *The EMBO Journal* 19, 6517-6526.
- 20 4. Bulavin DV, Phillips C, Nannenga B, *et al* (2004). Inactivation of the Wip1 phosphatase inhibits mammary tumorigenesis through p38 MAPK-mediated activation of the p16(Ink4a) -p19(Arf) pathway. *Nat Genet* 36, 343-350.
5. Lu *et al* (2005). PPM 1 D dephosphorylates Chk1 and p53 and abrogates cell cycle checkpoints. *Genes Dev* 19, 1162-1174.
- 25 6. Lu *et al.* (2004). The p53-Induced Oncogenic Phosphatase PPM1D Interacts with Uracil DNA Glycosylase and Suppresses Base Excision Repair. *Mol Cell* 15, 621-634.
- 30 7. Proia *et al.* (2006). Dual Roles for the Phosphatase PPM 1 D in Regulating Progesterone Receptor Function. *J Biol Chem* 281, 7089-7101.
8. Fujimoto *et al* (2006). Regulation of the antioncogenic Chk2 quinasa by the oncogenic Wip1 phosphatase. *Cell Death Differ.* 13, 1170-1180
- 35 9. Nannenga *et al* (2006). Augmented cancer resistance and DNA damage response phenotypes in PPM1D null mice. *Mol Carcinog* 45: 594-604.
- 40 10. Oliva-Trastoy *et al* (2007). The Wip1 phosphatase (PPM 1 D) antagonizes activation of the Chk2 tumour suppressor quinasa. *Oncogene* 26: 1449-1458.
11. Yoda *et al.* (2006). Intrinsic Quinasa Activity and SQ/TQ Domain of Chk2 Quinasa as Well as N-terminal Domain of Wip1 Phosphatase Are Required for Regulation of Chk2 by Wip1. *J Biol Chem* 281: 24847-248627
- 45 12. Shreeram *et al* (2006). Wip1 phosphatase modulates ATM-dependent signaling pathways. *Mol Cell.* 23(5): 757-64.
13. Natrajan R, Lambros MB, Rodriguez-Pinilla SM, *et al* (2009). Tiling path genomic profiling of grade 3 invasive ductal breast cancers. *Clin Cancer Res* 15, 2711-2722.
- 50 14. Castellino RC, De Bortoli M, Lu X, Moon SH, Nguyen TA, Shepard MA, Rao PH, Donehower LA, Kim JY (2008). Medulloblastomas overexpress the p53-inactivating oncogene WIP1/PPM1D. *J Neuro-oncol* 86, 245-256.
15. Tan DS, Lambros MB, Rayter S, *et al* (2009) PPM1 D is a potential therapeutic target in ovarian clear cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 15, 2269-2280.
- 55 16. Natrajan R, Weigelt B, Mackay A, *et al* (2009). An integrative genomic and transcriptomic analysis reveals molecular pathways and networks regulated by copy number aberrations in basal-like, HER2 and luminal cancers. *Breast Cancer Res Treat* 121, 575-589.
- 60 17. Bulavin DV, Demidov ON, Saito S, *et al* (2002). Amplification of PPM1D in human tumors abrogates p53 tumor-suppressor activity. *Nat Genet* 31, 210-215.
- 65 18. Hu X, Stern HM, Ge L, *et al* (2009). Genetic alterations and oncogenic pathways associated with breast cancer subtypes. *Mol Cancer Res* 7, 511-522.

19. Loukopoulos P, Shibata T, Katoh H, *et al* (2007). Genome-wide array-based comparative genomic hybridization analysis of pancreatic adenocarcinoma: identification of genetic indicators that predict patient outcome. *Cancer Sci* 98, 392-400.

5 20. Saito-Ohara F, Imoto I, Inoue J, *et al* (2003). PPM1D is a potential target for 17q gain in neuroblastoma. *Cancer Res* 63, 1876-1883.

10 21. Ali AY, Abedini MR, Tsang BK (2011). The oncogenic phosphatase PPM1D confers cisplatin resistance in ovarian carcinoma cells by attenuating checkpoint quinasa 1 and p53 activation. *Oncogene*. doi: 10.1038/onc.2011.399 [e-publication].

15 22. Lambros MB, Natrajan R, Geyer FC, Lopez-Garcia MA, Dedes KJ, Savage K, Lacroix-Triki M, Lord CJ, Linardopoulos S, Ashworth A, Reis-Filho JS (2010). PPM 1 D overexpression and gene amplification in breast cancers: qRT-PCR and chromogenic in situ hybridisation study. *Modern Pathology* 2010 Oct; 23 (10): 1334-45.)

23. Yu *et al* (2007). Overexpression of the wip1 gene abrogates the p38 MAPK/p53/Wip1 pathway and silences p16 expression in human breast cancers. *Breast Cancer Res. Treat.* 101: 269-278.

#### 20 Notas generales

A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones más adelante, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entiende que la palabra “comprende”, y variaciones tales como “que comprende” y “comprendiendo”, implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

25 Debe advertirse que, tal y como se usado en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “uno(a)”, “el” y “la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, una referencia a un “vehículo farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de dichos vehículos y similares.

30 En la presente invención los intervalos se expresan a menudo desde “aproximadamente” un valor particular, y/o a “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye desde el valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, usando la palabra antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular constituye otra realización.

35 La presente divulgación incluye información que puede ser útil para entender la presente invención. No es una admisión de que cualquier información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante con respecto a la invención actualmente reivindicación, o de que cualquier publicación específica o implícitamente referenciada sea técnica anterior.

#### 40 Sumario de la invención

45 A la luz de los comentarios anteriores, puede observarse que el desarrollo de nuevos compuestos y composiciones que destruyen o inhiben selectivamente el crecimiento de células tumorales con PPM1D amplificado sería una contribución para la técnica.

Los autores de la presente invención han desarrollado una nueva clase de compuestos heterocíclicos sustituidos con fuerte y selectiva actividad citotóxica contra las líneas celulares con PPM1D amplificado.

50 Sin desear ligarse a la teoría, se piensa que los compuestos de la invención funcionan mediante un nuevo mecanismo que no implica directamente la inhibición de PPM1D pero que sin embargo da como resultado una actividad selectiva contra células con PPM1D amplificado.

55 Por consiguiente, un aspecto de la presente invención concierne a determinados dichos compuestos heterocíclicos, como se describe además en el presente documento.

Otro aspecto de la invención concierne a composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de la invención como se describe en el presente documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 Otro aspecto de la invención concierne a métodos de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprenden la etapa de mezclar un compuesto de la invención como se describe en el presente documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

65 Otro aspecto de la presente divulgación concierne a métodos de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibición de la progresión del ciclo celular, promoción de la

apoptosis, o una combinación de una o más de estos, *in vitro* o *in vivo*, que comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento.

5 Otro aspecto de la presente divulgación concierne a métodos de tratamiento que comprenden administrar a un sujeto que necesite tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

10 Otro aspecto de la presente invención concierne a un compuesto de la invención como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o de un animal mediante terapia.

Otro aspecto de la presente invención concierne al uso de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en tratamiento.

15 En algunas realizaciones, el tratamiento es tratamiento de un trastorno proliferativo. En algunas realizaciones, el tratamiento es tratamiento de cáncer, en particular un cáncer caracterizado por la sobreexpresión de PPM1D.

20 Otro aspecto de la presente invención concierne a un kit que comprende (a) un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un envase adecuado y/o con un envasado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones por escrito de cómo administrar el compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a determinados métodos de síntesis, como se describe en el presente documento.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la invención) *obtenible* por un método de síntesis como se describe en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la invención) *obtenido* por un método de síntesis como se describe en el presente documento o por un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

Como se apreciará por un experto en la materia, las características y las realizaciones preferidas de un aspecto también se referirán a otro aspecto de la invención.

35

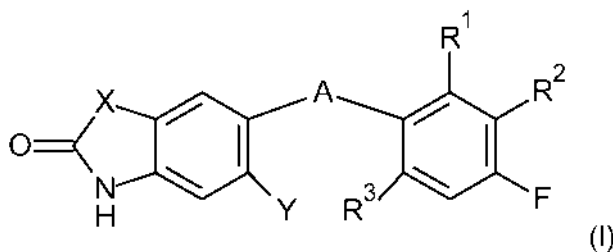
### Descripción detallada de la invención

#### Compuestos

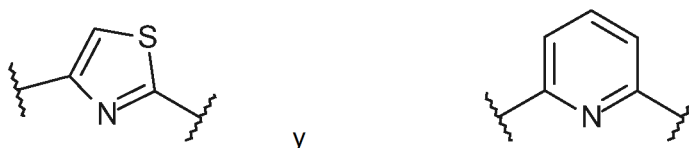
40 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos como se describe con más detalle en los párrafos numerados a continuación y a sales, hidratos y solvatos de los mismos (por ejemplo, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos).

Un compuesto de fórmula general I:

45



en la que A se selecciona entre



50

y en la que:

X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub>, NR<sup>N1</sup>

en el que

- 5 R<sup>N1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -L<sup>A</sup>-NR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup>, -L<sup>a</sup>-OR<sup>A</sup>,  
 en el que L<sup>a</sup> es alquileo C<sub>1-3</sub> y cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 Y se selecciona entre H, F y Cl;  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F, ciclopropilo y -CH<sub>2</sub>-Z<sup>B</sup>,  
 en el que Z<sup>B</sup> se selecciona entre:

10

H, F, Cl, Me, -CH=CH<sub>2</sub>, heterociclilo,

-OR<sup>B1</sup> -NR<sup>b1</sup>R<sup>B2</sup>,

-LB<sup>1</sup>-OR<sup>B1A</sup>, -L<sup>B1</sup>-NR<sup>B1A</sup>R<sup>B1B</sup>, -LB<sup>1</sup>-R<sup>b1c</sup>,

-O-L<sup>B2</sup>-OR<sup>B2A</sup>, -O-L<sup>B2</sup>-NR<sup>B2A</sup>R<sup>B2B</sup>, -O-L<sup>b2</sup>-R<sup>B2C</sup>,

15

-NH-L<sup>b2</sup>-OR<sup>B2A</sup>, -NH-L<sup>b2</sup>-NR<sup>B2A</sup>R<sup>b2b</sup> y -NH-L<sup>b2</sup>-R<sup>b2c</sup>

en el que R<sup>B1</sup> y R<sup>B2</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>, L<sup>B1</sup> es alquileo C<sub>1-3</sub>, R<sup>b1a</sup> y R<sup>b2b</sup> son cada  
 independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>b1c</sup> es heterociclilo,

y L<sup>B2</sup> es alquileo C<sub>1-3</sub>, R<sup>B2A</sup> y R<sup>B2B</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>B2C</sup> es heterociclilo;

20

R<sup>2</sup> se selecciona entre H, F y Me; y

R<sup>3</sup> se selecciona entre H, F y Me.

#### Variable X

- 25 X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub>, NR<sup>N1</sup> en el que R<sup>N1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, L<sup>A</sup>-NR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup>, L<sup>A</sup>-OR<sup>A1</sup>; en el  
 que L<sup>a</sup> es alquileo C<sub>1-3</sub> y R<sup>A1</sup> y R<sup>A2</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [001] en el que X es O.

- 30 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [001] en el que X es S.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [001] en el que X es CH<sub>2</sub>.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [001] en el que X es NR<sup>N1</sup>.

35

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [005] en el que R<sup>N1</sup> es H.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [005] en el que R<sup>N1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, L<sup>A</sup>-NR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup> y L<sup>a</sup>-OR<sup>A</sup>.

- 40 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [007] en el que R<sup>N1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [008] en el que R<sup>N1</sup> se selecciona entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [009] en el que R<sup>N1</sup> es Me.

45

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [007] en el que R<sup>N1</sup> se selecciona entre L<sup>a</sup>-NR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup> y L<sup>a</sup>-OR<sup>A</sup>.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [011] en el que R<sup>N1</sup> es L<sup>a</sup>-NR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup>.

- 50 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [011] en el que R<sup>N1</sup> es L<sup>a</sup>-OR<sup>A</sup>.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [013] en los que R<sup>A1</sup> se selecciona  
 independientemente entre H, Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

- 55 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [013] en los que R<sup>A1</sup> es independientemente H.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [013] en los que R<sup>A1</sup> se selecciona  
 independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

- 60 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [013] en los que R<sup>A1</sup> es independientemente Me.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [017] en los que R<sup>A2</sup>, si está presente, se  
 selecciona independientemente entre H, Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

- 65 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [017] en los que R<sup>A2</sup>, si está presente, es  
 independientemente H.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [017] en los que  $R^{A2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

5 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [017] en los que  $R^{A2}$ , si está presente, es independientemente Me.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [012] en el que  $R^{A1}$  y  $R^{A2}$  ambos son Me.

10 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [022] en los que  $L^a$  se selecciona independientemente entre:

- 15
- CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-
  - CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

20 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [022] en los que  $L^a$  se selecciona independientemente entre:

- CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

25 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [022] en los que  $L^a$  se selecciona independientemente entre:

- 30
- CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [011] a [022] en los que  $L^a$  es independientemente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

35 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [011] en el que  $R^{N1}$  es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

Variable Y

Y se selecciona entre H, F y Cl;

40 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [027] en el que Y es H.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [027] en el que Y es F.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [027] en el que Y es Cl.

45

Grupo R<sup>1</sup>

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F, ciclopropilo y -CH<sub>2</sub>-Z<sup>B</sup>, en el que Z<sup>B</sup> se selecciona entre:

- 50
- H, F, Cl, Me, -CH=CH<sub>2</sub>, heterociclilo,
  - OR<sup>B1</sup> -NR<sup>b1</sup>R<sup>B2</sup>,
  - L<sup>B1</sup>-OR<sup>B1A</sup>, -L<sup>B1</sup>-NR<sup>B1A</sup>R<sup>B1B</sup>, -L<sup>B1</sup>-R<sup>B1C</sup>,
  - O-L<sup>B2</sup>-OR<sup>B2A</sup>, -O-L<sup>B2</sup>-NR<sup>B2A</sup>R<sup>B2B</sup>, -O-L<sup>B2</sup>-R<sup>B2C</sup>,
  - NH-L<sup>B2</sup>-OR<sup>B2A</sup>, -NH-L<sup>B2</sup>-NR<sup>B2A</sup>R<sup>B2B</sup> y -NH-L<sup>B2</sup>-R<sup>B2C</sup>

55

en el que R<sup>B1</sup> y R<sup>B2</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>, L<sup>B1</sup> es alquileo C<sub>1-3</sub>, R<sup>B1A</sup> y R<sup>B1B</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>B1C</sup> es heterociclilo, y L<sup>B2</sup> es alquileo C<sub>1-3</sub>, R<sup>B2A</sup> y R<sup>B2B</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>B2C</sup> es heterociclilo.

60 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [030] en los que R<sup>1</sup> es H.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [030] en los que R<sup>1</sup> es F.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [030] en los que R<sup>1</sup> es ciclopropilo:

65



Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [030] en los que  $R^1$  es  $-CH_2-Z^B$ .

5 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [034] en el que  $Z^B$  se selecciona entre H, F, Cl, Me,  $-CH=CH_2$  y heterociclilo.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [035] en el que  $Z^B$  es H (es decir en el que  $R^1$  es Me).

10 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [035] en el que  $Z^B$  es Me (es decir en el que  $R^1$  es Et).

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [035] en el que  $Z^B$  es  $CH=CH_2$  (es decir en el que  $R^1$  es alilo).

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [035] en el que  $Z^B$  se selecciona entre F y Cl.

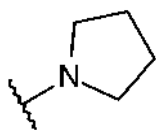
15 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [039] en el que  $Z^B$  es F.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [035] en el que  $Z^B$  es heterociclilo.

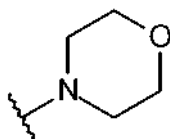
20 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [041] en el que  $Z^B$  se selecciona entre pirrolidino piperidino, morfolino, piperizino y (*N*-alquilo  $C_{1-4}$ )-piperizino.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [041] en el que  $Z^B$  se selecciona entre pirrolidino y morfolino.

25 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [041] en el que  $Z^B$  es pirrolidino:



Un compuesto de acuerdo con el párrafo [041] en el que  $Z^B$  es morfolino:



30

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [034] en el que  $Z^B$  se selecciona entre  $-OR^{B1}$  y  $-NR^{B1}R^{B2}$ .

35 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [044] en el que  $Z^B$  es  $-OR^{B1}$ .

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [044] en el que  $Z^B$  es  $-NR^{b1}R^{b2}$ .

40 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [046] en los que  $R^{B1}$  se selecciona independientemente entre H Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [046] en los que  $R^{B1}$  es independientemente H.

45 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [046] en los que  $R^{B1}$  se selecciona independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [046] en los que  $R^{B1}$  es independientemente Me.

50 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [050] en los que  $R^{B2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre H, Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [050] en los que  $R^{B2}$ , si está presente, es



independientemente H.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [050] en los que R<sup>B2</sup> si está presente, se selecciona independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

5 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [044] a [050] en los que R<sup>B2</sup> si está presente, es independientemente Me.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [046] en el que R<sup>B1</sup> y R<sup>B2</sup> ambos son Me.

10 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [034] en el que Z<sup>B</sup> se selecciona entre -L<sup>B1</sup>-OR<sup>B1A</sup>, -L<sup>B1</sup>-NR<sup>B1A</sup>R<sup>B1B</sup> y -L<sup>B1</sup>-R<sup>B1C</sup>.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [056] en el que Z<sup>B</sup> es -L<sup>B1</sup>-OR<sup>B1A</sup>.

15 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [056] en el que Z<sup>B</sup> es -L<sup>B1</sup>-NR<sup>B1A</sup>R<sup>B1B</sup>.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [058] en los que R<sup>B1A</sup> se selecciona independientemente entre H, Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

20 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [058] en los que R<sup>B1A</sup> es independientemente H.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [058] en los que R<sup>B1A</sup> se selecciona independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

25 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [058] en los que R<sup>B1A</sup> es independientemente Me.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [062] en los que R<sup>B1B</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre H, Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

30 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [062] en los que R<sup>B1B</sup>, si está presente, es independientemente H.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [062] en los que R<sup>B1B</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.

35 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [062] en los que R<sup>B1B</sup>, si está presente, es independientemente Me

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [058] en el que R<sup>B1A</sup> y R<sup>B1B</sup> ambos son Me.

40 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [056] en el que Z<sup>B</sup> es -L<sup>B1</sup>-R<sup>B1C</sup>.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [068] en el que R<sup>B1C</sup> es un grupo heterociclilo seleccionado entre pirrolidina piperidino, morfolino, piperizino y (N-alquilo C<sub>1-4</sub>)-piperizino.

45 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [069] en el que R<sup>B1C</sup> se selecciona entre pirrolidino y morfolino.

Un compuesto de acuerdo con el párrafo [069] en el que R<sup>B1C</sup> es pirrolidino.

50 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [069] en el que R<sup>B1C</sup> es morfolino.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [072] en los que L<sup>B1</sup> se selecciona independientemente entre:

55 -CH<sub>2</sub>-

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-

60 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

65 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [056] a [072] en los que L<sup>B1</sup> es independientemente -CH<sub>2</sub>-.

- Un compuesto de acuerdo con el párrafo [034] en los que  $Z^B$  se selecciona entre  $-O-L^{B2-OR^{B2A}}$ ,  $-O-L^{B2-NR^{B2A}R^{B2B}}$ ,  $-O-L^{B2-R^{B2C}}$ ,  $-NH-L^{B2-OR^{B2A}}$ ,  $-NH-L^{B2-NR^{B2A}R^{B2B}}$  y  $-NH-L^{B2-R^{B2C}}$ .
- 5 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  se selecciona entre  $-O-L^{B2-OR^{B2A}}$  y  $-NH-L^{B2-OR^{B2A}}$ .
- Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  es  $-O-L^{B2-OR^{B2A}}$ .
- Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  es  $-NH-L^{B2-OR^{B2A}}$ .
- 10 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  se selecciona entre  $-O-L^{B2-NR^{B2A}R^{B2B}}$  y  $-NH-L^{B2-NR^{B2A}R^{B2B}}$ .
- Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  es  $-O-L^{B2-NR^{B2A}R^{B2B}}$ .
- 15 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  es  $-NH-L^{B2-NR^{B2A}R^{B2B}}$ .
- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones [075] a [081] en los que  $R^{B2A}$  se selecciona independientemente entre H, Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.
- 20 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [081] en los que  $R^{B2A}$  es independientemente H.
- Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [081] en los que  $R^{B2A}$  se selecciona independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.
- 25 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [081] en los que  $R^{B2A}$  es independientemente Me.
- Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [085] en los que  $R^{B2B}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre H, Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.
- 30 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [085] en los que  $R^{B2B}$ , si está presente, es independientemente H.
- Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [085] en los que  $R^{B2B}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre Me, Et, nPr, iPr, nBu, sBu, iBu y tBu.
- 35 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [085] en los que  $R^{B2B}$ , si está presente, es independientemente Me.
- Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [079] a [081] en los que  $R^{B2A}$  y  $R^{B2B}$  ambos son Me.
- 40 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  se selecciona entre  $-O-L^{B2-R^{B2C}}$  y  $-NH-L^{B2-R^{B2C}}$ .
- Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  es  $-O-L^{B2-R^{B2C}}$ .
- 45 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [075] en el que  $Z^B$  es  $-NH-L^{B2-R^{B2C}}$ .
- Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [091] a [093] en los que  $R^{B2C}$  es un grupo heterocíclico seleccionado entre pirrolidino piperidino, morfolino, piperizino y (*N*-alquilo  $C_{1-4}$ )-piperizino.
- 50 Un compuesto de acuerdo con el párrafo [094] en el que  $R^{B2C}$  se selecciona entre pirrolidino y morfolino.
- Un compuesto de acuerdo con el párrafo [094] en el que  $R^{B2C}$  es pirrolidino.
- Un compuesto de acuerdo con el párrafo [094] en el que  $R^{B2C}$  es morfolino.
- 55 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [097] en los que  $L^{B2}$  se selecciona independientemente entre:
- 60  $-CH_2-$
- $-CH_2CH_2-$
- $-CH_2CH(CH_3)-$
- 65  $-CH(CH_3)CH_2-$

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [097] en los que L<sup>B2</sup> es independientemente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-.

5 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [075] a [097] en los que L<sup>B2</sup> es independientemente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Grupo R<sup>2</sup>

10 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, F y Me.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [100] en los que R<sup>2</sup> es H.

15 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [100] en los que R<sup>2</sup> es F.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [100] en los que R<sup>2</sup> es Me.

Grupo R<sup>3</sup>

20 R<sup>3</sup> se selecciona entre H, F y Me

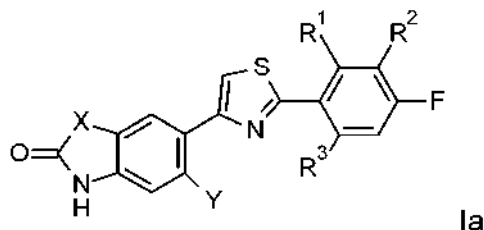
Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [103] en los que R<sup>3</sup> es H.

25 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [103] en los que R<sup>3</sup> es F.

Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos [001] a [103] en los que R<sup>3</sup> es Me.

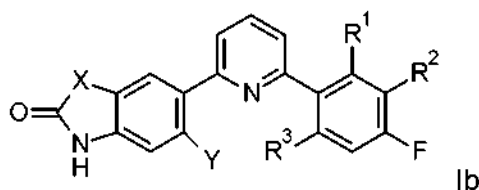
Determinadas realizaciones preferidas

30 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula la:



35 en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

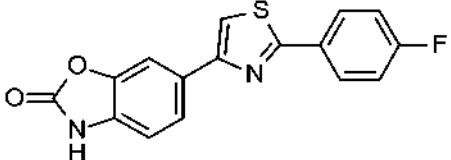
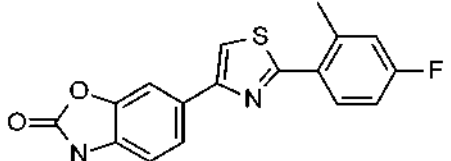
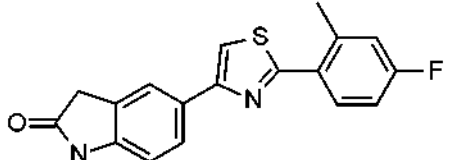
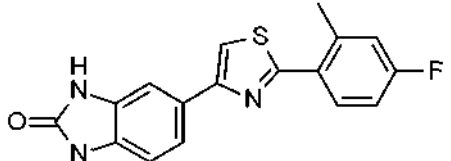
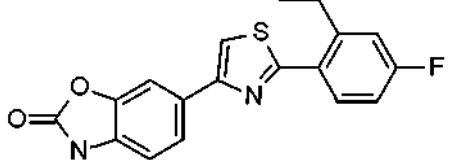
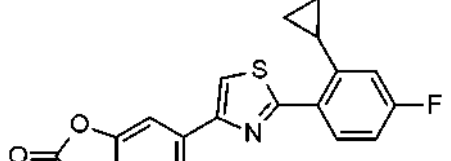
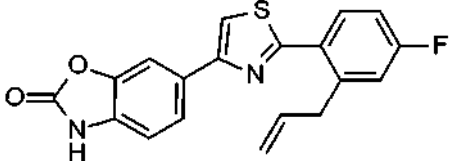
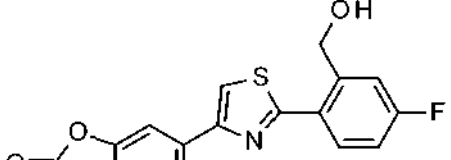
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula lb:

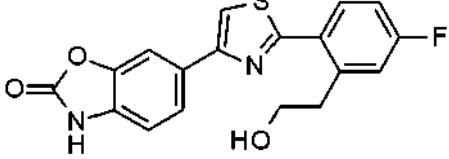
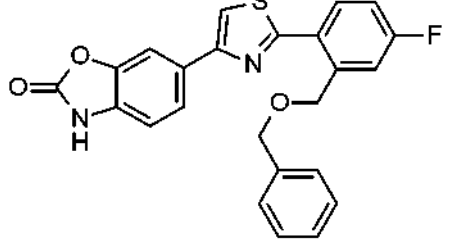
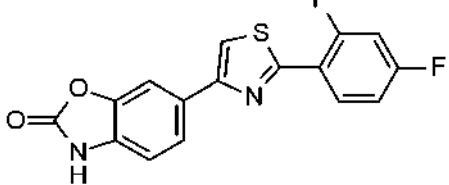
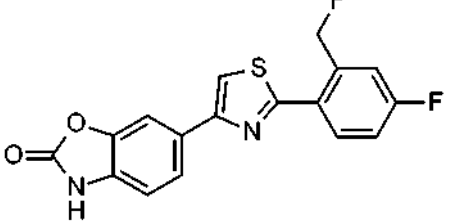
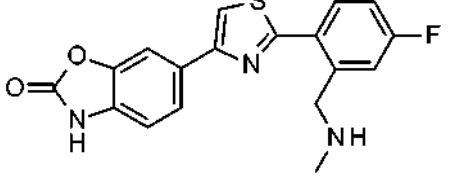
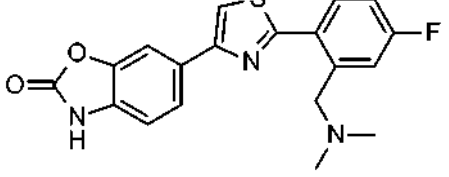
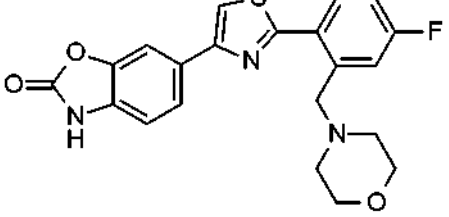
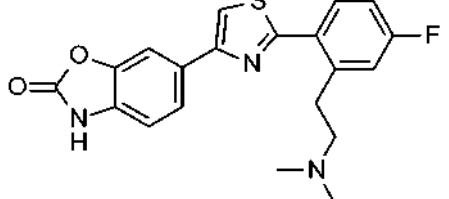


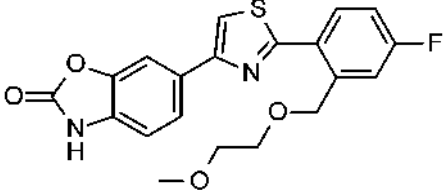
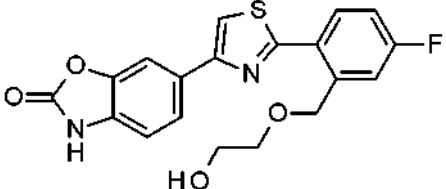
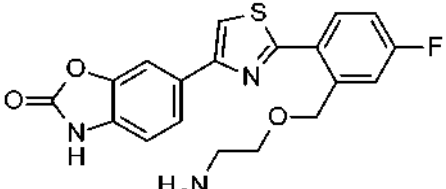
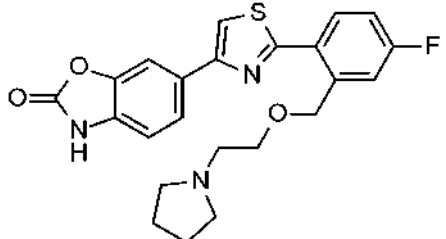
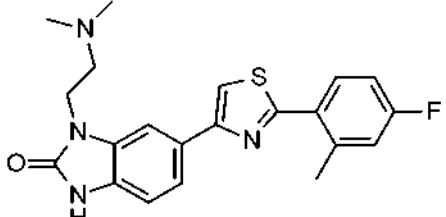
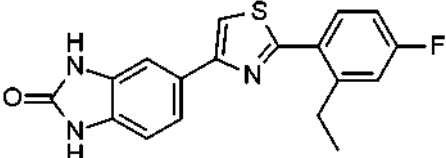
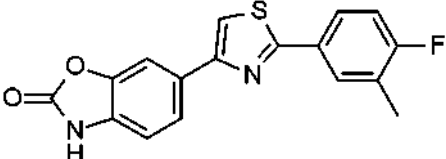
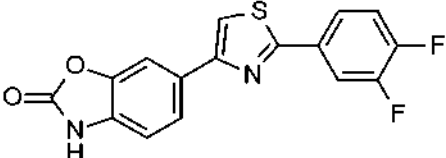
40 en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

45

Ref. del compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
1		6-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
2		6-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)thiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
3		5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)thiazol-4-il)indolin-2-ona
4		5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)thiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
5		6-(2-(2-etil-4-fluorofenil)thiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
6		6-(2-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)thiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
7		6-(2-(2-alil-4-fluorofenil)thiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
8		6-(2-(4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)thiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

9		6-(2-(4-fluoro-2-(2-hidroxi)etil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
10		6-(2-(2-((benciloxi)metil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
11		6-(2-(2,4-difluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
12		6-(2-(4-fluoro-2-(fluorometil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
13		6-(2-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
14		6-(2-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
15		6-(2-(4-fluoro-2-(morfolinometil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
16		6-(2-(2-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

<p>17</p>		<p>6-(2-(4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona</p>
<p>18</p>		<p>6-(2-(4-fluoro-2-((2-hidroxi)etoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona</p>
<p>19</p>		<p>6-(2-(2-((2-amino)etoxi)metil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona</p>
<p>20</p>		<p>6-(2-(4-fluoro-2-((2-pirrolidin-1-il)etoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona</p>
<p>21</p>		<p>1-(2-(dimetilamino)etil)-6-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona</p>
<p>22</p>		<p>5-(2-(2-etil-4-fluorofenil)tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona</p>
<p>23</p>		<p>6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona</p>
<p>24</p>		<p>6-(2-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona</p>

25		6-(2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
26		6-(2-(2,4-difluoro-3-metilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
27		6-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
28		6-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)indolin-2-ona
29		6-cloro-5-(2-(2,4-difluorofenil)tiazol-4-il)indolin-2-ona
30		6-(6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
31		6-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
32		5-(2-(4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Peso molecular

En algunas realizaciones el compuesto tiene un peso molecular de 300 a 1000.

5

En algunas realizaciones el límite inferior del intervalo es de 300, 310, 320, 330, 340, 350, 375 o 400.

En algunas realizaciones, el límite superior del intervalo es 1000, 900, 700, 600, 550 o 500.

En algunas realizaciones, el intervalo es de 340 a 550.

#### Combinaciones

- 5 Se aprecia que determinadas características de la invención, que se describen para mayor claridad en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una realización individual. Por el contrario, diversas características de la invención, que se describen para mayor brevedad en el contexto de una realización individual, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.
- 10 Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> etc) están abarcados específicamente por la presente invención y se desvelan en el presente documento como si cada combinación estuviera individual y explícitamente desvelada, en la medida que tales combinaciones abarcan compuestos que son compuestos estables compuestos (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y probarse para la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen tales variables también están específicamente abarcadas por la presente invención y se desvelan en el presente documento como si cada una de estas subcombinaciones de los grupos químicos estuviera individual y explícitamente desvelada en el presente documento.

#### Formas sustancialmente purificadas

- 20 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos como se describen en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

- 25 En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza de al menos el 50 % en peso, por ejemplo, al menos el 60 % en peso, por ejemplo, al menos el 70 % en peso, por ejemplo, al menos el 80 % en peso, por ejemplo, al menos el 90 % en peso, por ejemplo, al menos el 95 % en peso, por ejemplo, al menos el 97 % en peso, por ejemplo, al menos el 98 % en peso, por ejemplo, al menos el 99 % en peso.

- 30 A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificados con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente pura se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente pura se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, enantiómero ópticamente puro.

- 40 En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente libre de contaminantes, en la que los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

- 45 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y el otro enantiómero.

- 50 En algunas realizaciones, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza óptica de al menos el 60 % (es decir, el 60 % del compuesto, en una base molar, es el enantiómero deseado y el 40 % es el enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos el 70 %, por ejemplo, al menos el 80 %, por ejemplo, al menos el 90 %, por ejemplo, al menos el 95 %, por ejemplo, al menos el 97 %, por ejemplo, al menos el 98 %, por ejemplo, al menos el 99 %.

#### Isómeros

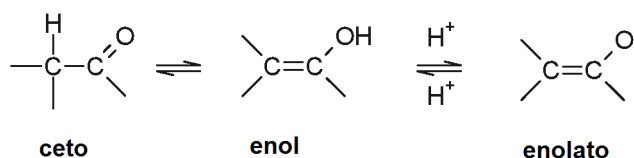
- 55 Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas particulares, que incluyen pero sin limitación, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolatos; formas syn y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas  $\alpha$  y  $\beta$ ; formas axial y ecuatorial; formas de barco, silla, torsión, sobre y media silla; y combinaciones de los mismos, denominadas a continuación en el presente documento como "isómeros" (o "formas isoméricas").

- 65 Observese que, excepto como se discuten a continuación para las formas tautoméricas, excluidas específicamente del término "isómeros", como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no debe interpretarse como a su isómero estructural, un grupo



hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>OH. De forma análoga, una referencia al orto-fenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas pertenecientes a esa clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxi-fenilo).

5 La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, N-nitroso/hidroxiato y nitro/aci-nitro.



10 Obsérvese que se incluyen específicamente en el término "isómero" compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, el H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D) y <sup>3</sup>H (T); el C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C; el O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares.

15 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas tales formas isoméricas, que incluyen mezclas de las mismas (por ejemplo, mezclas racémicas). Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas son conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente mediante la adaptación de los métodos enseñados en el presente documento o métodos conocidos, de una manera conocida.

#### Sales

25 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pág. 1-19.

30 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO<sup>-</sup>), puede formarse después una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino, tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes alcalinotérreos, tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, y otras soluciones tales como Al<sup>+3</sup>. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>, NR<sub>4</sub><sup>+</sup>). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

40 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH<sub>2</sub> puede ser -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), puede formarse después una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

45 Ejemplos de aniones orgánicos incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxi-benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, adético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laúrico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas salinas del mismo.

#### 55 Hidratos y Solvatos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un hidrato o solvato correspondiente del compuesto (por ejemplo, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable del compuesto). El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente como un

hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un trihidrato, etc.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas hidrato y solvato del mismo.

5

#### Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos se protegen de reacciones químicas no deseadas en condiciones específicas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos conocidos para hacer reversible un grupo funcional no reactivo, que de otro modo serían reactivos, en condiciones específicas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o grupo protector (también conocido como grupo enmascarado o que enmascara o un grupo bloqueado o bloqueador). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede retirarse, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 4ª Edición; John Wiley and Sons, 2006).

20

Una amplia variedad de tales métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" se usan ampliamente y son bien conocidos en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serían reactivos en condiciones específicas, pueden derivar para hacer uno de los grupos funcionales "protegidos", y por lo tanto no reactivo, en las condiciones especificadas; así protegido, el compuesto puede usarse como un reactante que tiene efectivamente solo un grupo funcional reactivo. Después de completarse la reacción deseada (que implica a el otro grupo funcional), el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolverlo a su funcionalidad original.

25

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un grupo éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter t-butílico; un bencilo, bencilidilo (difenilmetilo), o tritilo (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsilil éter; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc).

30

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal (R-CH(OR)<sub>2</sub>) o cetal (R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte a un diéter (>C(OR)<sub>2</sub>), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

35

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec); o, en los casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O•).

45

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster por ejemplo, como: un éster de alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un éster de haloalquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C<sub>1-7</sub>); un éster de trialkilsilil C<sub>1-7</sub>alquilo C<sub>1-7</sub>; o un éster de aril C<sub>5-20</sub>alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster bencílico; un éster de nitrobenzilo); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

50

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamidometilo (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

55

Por ejemplo, un grupo carbonilo puede protegerse como una oxima (-C(=NOH)-) o una oxima sustituida (-C(=NOR)-), por ejemplo, en el que R es alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

#### Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar propiedades de manipulación, administración o metabólicas ventajosas.

60

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente inestable, fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el

65

fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto precursor, con, cuando sea apropiado, la protección previa de cualquiera de los otros grupos reactivos presentes en el compuesto precursor, seguido de la desprotección si se requiere.

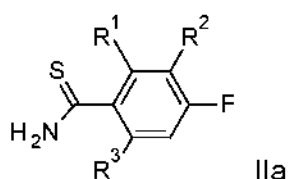
- 5 También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

#### 10 Síntesis química

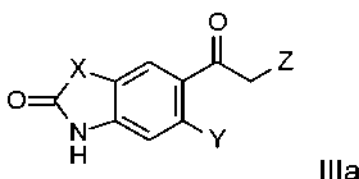
Los métodos para la síntesis química de los compuestos de la presente invención se describen en el presente documento. Estos y/o otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse en modos conocidos para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

15

En un planteamiento, un compuesto de fórmula la pueden prepararse condensando un compuesto de fórmula IIa:



- 20 con un compuesto de fórmula IIIa:



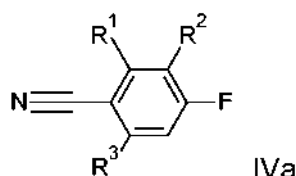
en la que Z es un halógeno, en condiciones adecuadas para formar un anillo de tiazol.

25

Las condiciones de reacción adecuadas para la formación de tiazol se conocen en la técnica, véase por ejemplo, (Kamisuki, S.; Shirakawa, T.; Kugimiya, A.; Abu-Elheiga, L.; Park Choo, H-Y; Yamada, K.; Shimogawa, H.; Wakilo, S. J.; Uesugi, M. J. Med.Chem. 2011, 54, 4923). En algunas realizaciones, los compuestos de las fórmulas IIa y IIIa se calientan en un disolvente, preferentemente un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una sal de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio).

30

El compuesto de tioamida de fórmula IIa puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto de nitrilo correspondiente, de fórmula IVa:



35

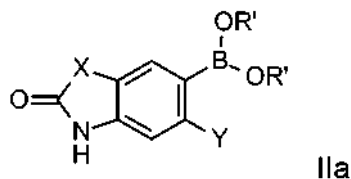
mediante métodos conocidos, por ejemplo por tratamiento con, por ejemplo hidrogenosulfuro sódico. también se conocen otros métodos (véase, por ejemplo, Boys, M.; Downs, V. Synth. Comm. 2006, 36, 295; 2) Manaka, A.; Sato, M. Synth. Comm. 2005, 35, 761). Los nitrilos adecuados están disponibles en el mercado o pueden prepararse de manera conveniente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado.

40

El compuesto de fórmula IIIa también puede estar disponible en el mercado o prepararse de manera conveniente por métodos conocidos en la técnica.

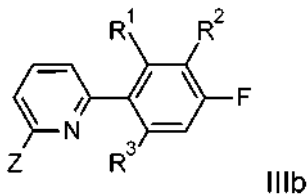
45

En otro planteamiento, un compuesto de fórmula Ib puede prepararse acoplado un compuesto de ácido borónico, por ejemplo de fórmula IIb:



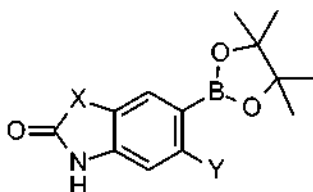
(en la que cada R' es hidrógeno o alquilo, o en el que ambas R', junto con el oxígeno al que están unidos, forman un anillo de 5 miembros) con un compuesto de fórmula IIIb:

5



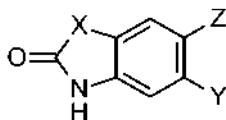
en la que Z es un halógeno, por ejemplo en presencia de un catalizador de Pd (0).

10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIIb es un compuesto de fórmula:



15 Los compuestos de fórmula IIIb pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Miyashita, K.; Sakai, T.; Imanishi, T. Org. Lett. 2003, 5, 2683) o pueden estar disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula IIIb pueden sintetizarse a partir del compuesto de halo correspondiente, tal como un compuesto de fórmula IVb:



20

en la que Z es un halógeno.

#### Composiciones

25

Un aspecto de la presente invención concierne a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

Otro aspecto de la presente invención concierne a un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Usos

35

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como, por ejemplo, cáncer, etc.

Uso en métodos de inhibición de la proliferación celular, etc.

5 Los compuestos de la invención descritos en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de una o más de los puntos anteriores.

10 Un aspecto de la presente divulgación concierne a un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibición de la progresión del ciclo celular, promoción de la apoptosis, o una combinación de uno o más de estos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento.

15 En una realización, el método es un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento.

En una realización, el método se realiza *in vitro*.

En una realización, el método se realiza *in vivo*.

20 En una realización, el compuesto de la invención se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

25 Cualquier tipo de célula puede tratarse, incluyendo pero sin limitación, células cancerosas procedentes de tumores de pulmón, gastrointestinales (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), de mama (mamaros), de ovario, próstata, hígado (hepático), riñón (renal), vejiga urinaria, páncreas, cerebro y piel.

30 Un experto habitual en la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, pueden utilizarse ensayos convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, de un tumor) puede cultivarse *in vitro* y un compuesto puede ponerse en contacto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto en esas células.

35 Como un ejemplo de "efecto", puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se observa que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, este puede usarse como un marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos de tratamiento de un paciente portador de células del mismo tipo celular.

Uso en métodos de terapia

40 Otro aspecto de la presente invención concierne a un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o de un animal mediante terapia.

Uso en la preparación de medicamentos

45 Otro aspecto de la presente invención concierne al uso de un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en tratamiento.

50 En una realización, el medicamento comprende el compuesto.

Métodos de tratamiento

55 Otro aspecto de la presente invención concierne a los compuestos para su uso en un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Afecciones tratadas-trastornos proliferativos y cáncer

60 En algunas realizaciones (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, o de uso en la preparación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de un trastorno proliferativo.

65 La expresión "afección proliferativa", como se usa en el presente documento, se refiere a una proliferación celular indeseada o descontrolada de células excesivas o anómalas que no se desea, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico.

En algunas realizaciones, el tratamiento es tratamiento de: una afección proliferativa caracterizada por una proliferación celular benigna, premaligna o maligna, incluyendo pero sin limitación, tumores y cánceres (véase más adelante).

5 En algunas realizaciones, el tratamiento es tratamiento de cáncer.)

En algunas realizaciones, el cáncer se caracteriza por sobreexpresión de PPM1D o por amplificación de PPM1D. En la técnica se conocen diversos cánceres con amplificación de PPM1D, como se desvela en la sección anterior de Antecedentes.

10 Como ejemplos de cánceres a tratar se incluyen, pero sin limitación, cáncer de mama, cáncer gástrico incluyendo carcinomas gástricos, cáncer de ovario, tal como adenocarcinoma de células claras de ovario, carcinoma pancreático, neuroblastomas y meduloblastomas.

15 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de mama y cáncer de ovario.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cánceres de mama, tales como cáncer de mama ERBB2+. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de tumores de mama con amplificación de PPM1D, tal como cáncer de mama ERBB2+ con amplificación de PPM1D.

20 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de ovario, tal como carcinoma de células claras de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de ovario con amplificación de PPM1D.

25 Un efecto contra el cáncer puede surgir a través de uno o más mecanismos, incluyendo pero sin limitación, la regulación de la proliferación celular, la medición de la progresión y ciclo celular, la inhibición de angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de metástasis (la propagación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la propagación de células tumorales en estructuras normales adyacentes) o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).

30 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de cánceres descritos en el presente documento, con independencia de los mecanismos comentados en el presente documento.

### Tratamiento

35 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratamiento de una afección, concierne en general a tratamiento y a terapia, tanto de un ser humano como de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se obtiene algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad del progreso, una detención en la velocidad del progreso, un alivio de los síntomas de la afección, una mejora de la afección y cura de la misma. También se incluye el

40 tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que aún no han desarrollado la afección, pero que están en riesgo de desarrollarla, se incluye en el término "tratamiento".

Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, la reducción de la frecuencia del cáncer, el alivio de los síntomas del cáncer, etc.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz," como se usa en el presente documento, concierne a esa cantidad de un compuesto, o de un material, composición o forma de dosificación, que comprende un compuesto, que es eficaz para la producción de algún efecto terapéutico deseado, acorde con una proporción de beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

### Terapias de combinación

50 El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en los que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de manera secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, junto con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, agentes contra el cáncer, agentes dirigidos molecularmente, etc. Como ejemplos de tratamientos y terapias se incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; terapia fotodinámica; terapia génica y dietas controladas.

60 Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar tratamientos con un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias distintos, que regulen el crecimiento o la supervivencia o la diferenciación celular mediante un mecanismo diferente, tratando de este modo diversos rasgos

65 característicos del desarrollo del cáncer.

Un aspecto de la presente invención concierne a un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe más adelante. La combinación particular se efectuaría según el criterio del médico quien seleccionaría dosificaciones usando su conocimiento general común y regímenes de dosificación conocidos por un experto en la materia.

5 Los agentes (es decir, el compuesto de la invención descrito en el presente documento, más uno o más agentes distintos) pueden administrarse de manera simultánea o secuencial, y pueden administrarse en programas de dosificación que varían individualmente y mediante diferentes vías. Por ejemplo, cuando se administran de manera secuencial, los agentes pueden administrarse a intervalos con escasa diferencia (por ejemplo, durante un periodo de 10 5-10 minutos), o a intervalos más prolongados (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas de diferencia o incluso periodos con mayor diferencia cuando sea necesario), estando el régimen de dosificación exacto en consonancia con las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

15 Los agentes (es decir, el compuesto de la invención descrito en el presente documento, más uno o más agentes distintos) pueden formularse conjuntamente en una sola forma de dosificación, o como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

#### Otros usos

20 Los compuestos de la invención descritos en el presente documento también pueden usarse como aditivos de cultivo celular para inhibir la proliferación celular, etc.

25 Los compuestos de la invención descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si es probable que un hospedador candidato pueda beneficiarse del tratamiento con el compuesto en cuestión.

30 Los compuestos de la invención descritos en el presente documento también pueden usarse como un patrón, por ejemplo en un ensayo, para identificar otros compuestos, otros agentes antiproliferativos, otros agentes contra el cáncer, etc.

#### Kits

35 Un aspecto de la invención concierne a un kit que comprende (a) un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionado preferentemente en un envase adecuado y/o con un envasado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones por escrito de cómo administrar el compuesto o composición.

40 Las instrucciones por escrito también pueden incluir una lista de indicaciones para las cuales el principio activo es un tratamiento adecuado.

#### Vías de administración

45 El compuesto de la invención o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, bien por vía sistémica/periférica o tópica (es decir en el lugar de acción deseado).

50 Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, la vía oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); intranasal (por ejemplo, pulverización nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, un aerosol por ejemplo a través de la boca o de la nariz); rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o un enema); vaginal (por ejemplo, mediante un pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo inyección subcutánea, intradérmica, 55 intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intrasternal; por implante de un depósito o reserva, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

#### El sujeto/paciente

60 El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo un canguro, un vombático), un monotrema (por ejemplo un ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un ave (por ejemplo, un pájaro), un canino (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un equino (por ejemplo, un caballo), un porcino (por ejemplo, un cerdo), un ovino (por ejemplo, una oveja), un bovino (por ejemplo, una vaca), un 65 primate, simio (por ejemplo, un mono o un macaco), un mono (por ejemplo, un tití, un babuino), un macaco (por

ejemplo, un gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

Adicionalmente, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, en forma de feto.

5 En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

#### Formulaciones

10 Aunque es posible administra el compuesto de la invención en solitario, es preferible que esté presente como una formulación farmacéutica (por ejemplo, como una composición, preparación, medicamento) que comprenda al menos un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, junto con uno o más principios farmacéuticamente aceptables distintos, bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascaradores, agentes colorantes, agentes saporíferos y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender adicionalmente otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

20 Por tanto, la presente invención, también proporciona composiciones farmacéuticas, como se define anteriormente, y métodos de preparación de una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, junto con uno o más principios farmacéuticamente aceptables distintos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades distintas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad (dosificación) predeterminada del compuesto.

25 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, principios, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc., también puede ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros principios de la formulación.

30 Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.)

40 Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituya uno o más principios accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima la composición con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, un vehículo sólido finamente dividido, etc.) y después conformando el producto, si fuera necesario.

45 La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta, inmediata, retrasada, retardada o una liberación prolongada; o una combinación de lo anterior.

50 Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda y dura), sobres, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, pigmentos, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizaciones, vaporizaciones o aerosoles.

55 Las formulaciones pueden proporcionarse adecuadamente como un parche, un emplastro adhesivo, un vendaje, un apósito o similar, que se impregna con uno o más compuestos y opcionalmente uno o más principios distintos farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de penetración, filtración y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse adecuadamente en forma de un depósito o recipiente.

60 El compuesto puede disolverse en, suspenderse en, o mezclarse con, uno o más principios distintos farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma o en otra micropartícula que se diseña para dirigirse el compuesto, por ejemplo, a los componentes sanguíneos o a uno o más órganos.

65 Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sobres, píldoras, ampollas, bolos.



Las formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas así como parches, emplastos adhesivos, depósitos y recipientes. Las pastillas para chupar normalmente comprenden el compuesto con una base con sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto. Las pastillas normalmente comprenden el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues bucales normalmente comprenden el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, capsulas y píldoras.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones, (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas así como parches, emplastos adhesivos, depósitos y recipientes.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones, (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos y recipientes.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones y aceites, así como parches, emplastos adhesivos, vendajes, apósitos, depósitos y recipientes.

Los comprimidos pueden prepararse por medios convencionales por ejemplo, por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más principios accesorios. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto en una forma libre como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogeno fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico); conservantes (por ejemplo, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, ácido sórbico); saporíferos, agentes potenciadores del sabor y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, que influya en la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico para proporcionar la liberación en partes del intestino que no sean el estómago.

Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

Las cremas normalmente se preparan a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30 % en p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras zonas afectadas. Como ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica se incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y de una fase oleaginosa, que opcionalmente puede comprender solamente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambas cosas. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En su conjunto, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleaginosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, dado que en la mayoría de los aceites la solubilidad del compuesto a usar en las formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por tanto la crema debe ser preferentemente un producto no grasiento, que no manche y que pueda lavarse, con consistencia adecuada para impedir que salga de los tubos o de otros envases. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, isocetil estearato, propilenglicol diéster de ácidos grasos de cacahuete, isopropil miristato, deciloleato, isopropil palmitato, butil estearato, 2-etilhexil palmitato o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse en solitario o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de punto de fusión alto, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u

otros aceites minerales.

5 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizaciones nasales, gotas nasales, o la administración aerosolizada mediante un nebulizador, incluyendo soluciones acuosas u oleaginosas del compuesto.

10 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las que se presentan como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras, que se administra de la manera en la que se toma el rape, es decir, por inhalación rápida a través de los orificios nasales desde un envase que se sujeta cerca de la nariz para tomar el polvo.

15 Las formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación) incluyen las que se presentan como un pulverizador en aerosol a partir de un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

20 Las formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen gotas oculares en las que el compuesto se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente adecuado para el compuesto.

Las formulaciones adeudas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, naturales o templados, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para tratamiento mediante enema.

25 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones pulverizadoras que además del compuesto, contienen vehículos tales como los conocidos en la técnica, que son apropiados.

30 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, apirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en las que el compuesto se disuelve, se suspende, o se proporciona de otra manera (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros principios farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal importante) del receptor destinatario. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, solución de Ringer, o inyección de lactato de Ringer. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en envases sellados, unidos o multidosis, sellados, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden conservarse en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

#### 45 Dosificación

50 Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos de la invención, y las composiciones que comprenden los compuestos de la invención, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto particular de la invención, de la vía de administración, del tiempo de administración, de la velocidad de excreción del compuesto, de la duración del tratamiento, de otros fármacos, compuestos y/o materiales que se utilicen en combinación, de la gravedad de la afección, y de la especie, sexo, edad, peso, afección, salud general e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración serán, en última instancia, según criterio del médico, veterinario o especialista clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para conseguir concentraciones locales en el lugar de acción que consiga el efecto deseado sin causar daño sustancial o efectos secundarios perjudiciales.

60 La administración puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) durante todo el tratamiento. Los métodos más adecuados respecto a la determinación de los medios y dosificación de administración, son conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación que se use en la terapia, con la finalidad de la misma, en función de la célula o células diana que vayan a tratarse y en función del sujeto que vaya a tratarse. Las administraciones sencillas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel y patrón de dosificación seleccionado por el médico, veterinario o especialista clínico tratante.

65 En general, una dosis adecuada del compuesto de la invención está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a

aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto precursor y del mismo modo el peso real a usar se incrementa proporcionalmente.

5

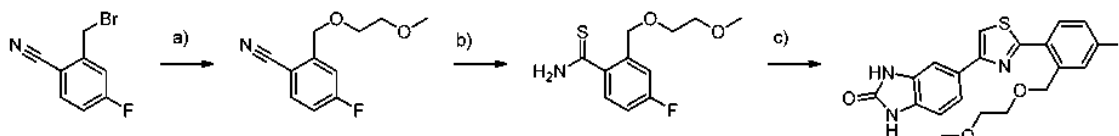
## Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, como se describe en el presente documento.

10

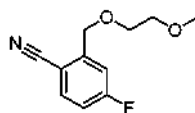
### Ejemplos de síntesis

#### Síntesis 1 - compuestos que contienen tiazol



15

a) 2-metoxietanol, NaH, THF, -60 °C a TA, 84 %; b) NaSH.xH<sub>2</sub>O, MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, DMF, TA, 81 %; c) 5-(2-cloroacetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, bromuro de tetrabutilamonio, EtOH, 85 °C, 50 %.

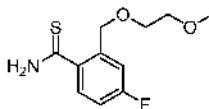


20

#### 4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)benzonitrilo

A una solución de 2-metoxietanol (953 mg, 12,5 mmol) en THF (60 ml) a -60 °C, se le añadió hidruro sódico al 60 % (275 mg, 6,88 mmol) en porciones. La solución se agitó a esta temperatura durante 10 min, después el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante un adicional de 20 min a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el baño de refrigeración se puso de nuevo en su sitio y la reacción se enfrió de nuevo. Cuando la solución alcanzó -60 °C, se añadió 2-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo (1,337 g, 6,25 mmol) a la mezcla de reacción. El baño se retiró 1 h30 después y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante un adicional de 2 h antes de detenerse con NH<sub>4</sub>Cl sat. (100 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a sequedad. La purificación sobre gel de sílice con el sistema de purificación Biotage SP1 dio el compuesto del título (1,093 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (dd, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 8,2, 8,2, 2,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,77-3,76 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 2H), 3,43 (s, 3H); HRMS *m/z* 210,0925 para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FNO<sub>2</sub> encontrado 210,0926 (Δ0,42 ppm).

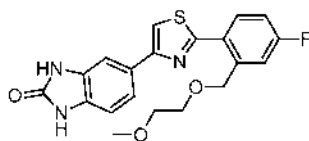
35



#### 4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)benzotioamida

A una solución de 4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)benzonitrilo (1,073 g, 5,13 mmol) en DMF (50 ml), se le añadió hexahidrato de cloruro de magnesio (1,563 g, 7,7 mmol) e hidrosulfito sódico (431 mg, 7,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después la DMF se retiró a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). Después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a sequedad. La purificación sobre gel de sílice con el sistema de purificación Biotage SP1 purification dio el compuesto del título (1,007 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s a, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,10 (ddd, *J* = 8,2, 8,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,02 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H); HRMS *m/z* 244,0802 para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>2</sub>S encontrado 244,0807 (Δ2,18 ppm).

45



5-(2-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona 32

- 5 A una solución de 4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)benzotioamida (1,000 g, 4,11 mmol) en etanol (20 ml), se le añadió 5-(2-cloroacetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (788 mg, 3,74 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (1,321 g, 4,11 mmol). Después, la solución se agitó a reflujo durante 18 h. Después de la refrigeración, se añadió sílice a la mezcla de reacción y el etanol se retiró a presión reducida. La purificación sobre gel de sílice con el sistema de purificación Biotage SP1 dio un sólido que se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título (720 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,17 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,4, 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,25 (s, 3H); HRMS *m/z* 400,1126 para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S encontrado 400,1123.
- 15 Otros compuestos de la invención que contienen tiazol, tal como los compuestos 1-29, se elaboraron mediante procedimientos análogos, sustituyendo el benzonitrilo apropiado en la primera etapa, y los materiales de partida de benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona o indolinona apropiados en la etapa final de formación del anillo, como sería evidente para la persona experta en la materia.

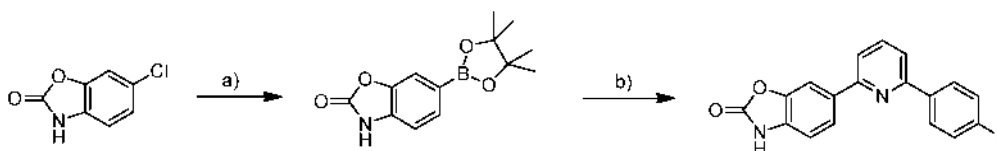
Compuesto	RMN <sup>1</sup> H	HRMS
1	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 3H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 313,0446, C16H10FN2O2S requiere 313,0441
2	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 10,1,2,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 327,06149, C17H12FN2O2S requiere 327,0598
3	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,64 (s, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 326,0753, C17H13FN3OS requiere 326,0758
4	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 10,74 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 2H), 7,34 - 7,15 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 325,0806, C18H14FN2OS requiere 325,0805
5	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 3,00 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 341,0754, C18H14FN2O2S requiere 341,0755
6	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 10,7, 2,7 Hz, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 1,05 (ddd, J = 8,4, 6,4, 4,3 Hz, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 353,0781, C19H14FN2O2S requiere 353,0755
7	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,98 (ddt, J = 16,7, 10,1,6,5 Hz, 1H), 5,07 - 4,92 (m, 2H), 3,83 (d, J = 6,4 Hz, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 353,0779, C19H14FN2O2S requiere 353,0755
8	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,95 (s, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 343,0570, C17H12FN2O3S requiere 343,0547
9	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,1,2,7 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,69 (s a, 2H), 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 357,0714, C18H14FN2O3S requiere 357,0704
10	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,65 (s, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 433,1021, C24H18FN2O3S requiere 433,1017

ES 2 609 459 T3

11	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,43 (td, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 11,7, 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H)	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 331,0350, C16H9F2N2O2S requiere 331,0347
12	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 47,8 Hz, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 345,0523, C17H11F2N2O2S requiere 345,0509
13	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 356,0843, C18H15FN3O2S requiere 356,0864
14	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,18 (s, 6H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 370,0996, C19H17FN3O2S requiere 370,1020
15	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,67 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 10,1, 2,8 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 4H), 2,40 - 2,29 (m, 4H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 412,1109, C21H19FN3O3S requiere 412,1126
16	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,16 (d, J = 4,8 Hz, 7=6H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 384,1177, C20H19FN3O2S requiere 384,1177
17	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 3,26 (s, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 401,1044, C20H18FN3O4S requiere 401,0966
18	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 387,0818, C19H16FN2O4S requiere 387,0809
19	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,86 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s a, 2H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,77 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,0 Hz, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 386,0958, C19H17FN3O3S requiere 386,0975
20	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,80 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,84 (s a ap., 2H), 3,52 (s a ap., 2H), 3,42 (s a ap., 2H), 3,05 (s a ap., 2H), 1,97 (s a ap., 2H), 1,87 (s a ap., 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 440,1434, C23H23FN3O3S requiere 440,1439
21	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,59 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,3, 8,2, 2,6 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 6H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 397,1491, C21H22FN4OS requiere 397,1493
22	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,5, 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,00 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 340,0910, C18H15FN3OS requiere 340,0914
23	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 327,0607, C17H12FN2O2S requiere 327,0598
24	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 331,0350, C16H9F2N2O2S requiere 331,0347
25	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,08 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 6H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 341,0755, C18H14FN2O2S requiere 341,0755
26	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 345,0517, C17H11F2N2O2S requiere 345,0504

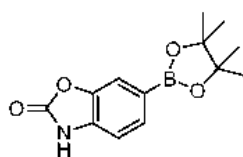
27	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 18,1,8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 2,5 Hz, 3H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 345,0535, C17H11F2N2O2S requiere 345,0504
28	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 10,61 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,58 (s, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 345,0264, C17H11ClF2N2OS requiere 345,0259
29	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,58 (s, 2H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 363,0197, C17H10ClF2N2OS requiere 363,0170
32	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO) δ 10,79 - 10,72 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,25 (s, 4H).	HRMS: Encontrado [M+H] <sup>+</sup> 400,1123, C20H19FN3O3S requiere 400,1126

### Síntesis 2 – Síntesis de piridina



5

a) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, Cy<sub>3</sub>P, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), Dioxano, 100 °C a TA, 32 %; b) 2-bromo-6-(4-fluorofenil)piridina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TAT, 81 %

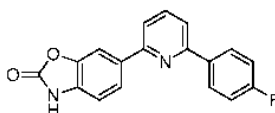


10

### 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Una solución de 6-cloro-2-benzoxazolinona (2,50 g, 14,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,44 g, 17,5 mmol), acetato potásico (2,21 g, 22,5 mmol) y triciclohexilfosfina (0,60 g, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos antes de añadir tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,81 g, 0,9 mmol). La mezcla se burbujeó adicionalmente con nitrógeno durante 15 minutos antes de calentar a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente en ambiente de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar y el volátil se evaporó al vacío. El residuo resultante se repartió con diclorometano y agua. La capa orgánica separada se lavó, secuencialmente, con diluciones de bicarbonato sódico saturado y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (1,23 g, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 1,09, 7,77, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,90, 1H), 1,27 (s, 12H).

25



### 6-(6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 30

A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (0,094 g, 0,323 mmol) en dioxano desgasificado (3,23 ml) y agua (9:1) se le añadió 2-bromo-6-(4-fluorofenil)piridina (0,114 g, 0,484 mmol; n.º de registro CAS. 1142196-75-5; obtenido de Combiphos Catalysts, Inc.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,223 g, 1,615 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,019 g, 0,016 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante una noche en N<sub>2</sub>. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía eluyendo con DCM:EtOAc (95:5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 20 %. RMN <sup>1</sup>H

(500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,83 (s, 1H), 8,31-8,27 (m, 2H), 8,15 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,08 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 3H), 7,37 (dd,  $J = 8,9, 8,8$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H). HRMS: Encontrado  $[M+H]^+$  307,0869,  $C_{18}H_{12}FN_2O_2$  requiere 307,0877.

- 5 Otros compuestos de la invención que contiene piridina, tales como el compuesto 31, se elaboraron mediante procedimientos análogos, sustituyendo la benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona o indolinona sustituida con halo apropiadas en la etapa de formación de ácido borónico, y el material de partida de piridina sustituida con fenilo apropiado en la etapa de acoplamiento, como sería evidente para la persona experta en la materia.

Compuesto	RMN $^1H$	HRMS
30	RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO) $\delta$ 11,83 (s, 1H), 8,31-8,27 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 3H), 7,37 (dd, $J = 8,9, 8,8$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).	HRMS: Encontrado $[M+H]^+$ 307,0869, $C_{18}H_{12}FN_2O_2$ requiere 307,0877
31	RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO) $\delta$ 11,79 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1 H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,15 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).	HRMS: Encontrado $[M+H]^+$ 321,1029, $C_{19}H_{14}FN_2O_2$ requiere 321,1034

10

#### Métodos biológicos

Todas las líneas celulares se obtuvieron en la ATCC excepto KPL1 que se obtuvo en Leibniz Institute DSMZ- German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, y SMOV2 que se obtuvo del Dr. Hiroaki Itamochi (Tottori University School of Medicine, Yonago, Japón; véase también: 'Establishment and characterization of human ovarian cleaT [cell adenocarcinoma cell line (SMOV-2), and its cytotoxicity by anticancer agents', Yonamine K *et al.*, Hum Cell., 1999, 12(3), 139-48; y 'PPM1D Is a Potential Therapeutic Target in Ovarian Clear Cell Carcinoma', David S.P. Tan *et al.*, Clin Cancer Res, 2009, 15, 2269).

15

#### 20 Ensayo de proliferación con SRB Día 3 / Día 5:

Los compuestos representativos se evaluaron en un ensayo de proliferación con sulforrodamina B (SRB) en las líneas celulares mostradas en las siguientes Tablas, de acuerdo con el siguiente procedimiento general:

- 25 Se sembraron células en una placa de 96 pocillos a un número optimizado para cada línea celular como se sabe en la técnica; por ejemplo como se describe en Viachai *et al.*, Nature Protocols, 2006, 1 1112-1116. Se prepararon diluciones con factor dos de los compuestos a ensayar en medio de cultivo de tal manera que, cuando se diluyó 5x, la concentración final en los pocillos fue de 50  $\mu M$  a 0,000191  $\mu M$  (19 concentraciones). Un día después de la siembra de las células en las placas de 96 pocillos, se añadieron 25  $\mu l$  del compuesto diluido en el medio de cultivo a 100  $\mu l$  de las células y se incubaron a 37  $^{\circ}C$  y con  $CO_2$  al 5 % durante 3 o 5 días más según se requiriese. Después de este tiempo, las células se fijaron añadiendo TCA enfriado con hielo al 10 % (en  $H_2O$ ) a una concentración final de 3 % en los pocillos e incubando a 4  $^{\circ}C$  durante al menos 2 h. Las placas se lavaron 4 veces en  $H_2O$  y se dejaron secar al aire. Se añadieron 100  $\mu l$  de solución de SRB al 0,057 % a las placas secas y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 30 min. La solución de SRB se retiró de las placas y se lavaron cuatro veces con ácido acético al 1 %. Las placas se dejaron durante una noche secar al aire seguido de adición de 100  $\mu l$  de Tris 10 mM pH 10,5 a cada pocillo de las placas secas e incubación en un agitador durante 5 min para solubilizar la SRB.
- 35 La densidad óptica se midió a una longitud de onda de 490 nm usando un lector de placa y se realizó un análisis para medir el valor de GI50 usando GraphPad PRISM .

#### 40 Análisis de transferencia de Western:

La modulación del biomarcador por compuestos representativos se evaluó mediante análisis de transferencia de Western en células SMOV2 usando el siguiente procedimiento:

- 45 El día uno, se sembraron en placas 3 X  $10^5$  células en una placa de 6 pocillos. Al día siguiente las células se trataron con DMSO control o con concentraciones indicadas de los compuestos representativos durante 24 horas. Las células tratadas se lisaron en tampón de lisis completo (NaCl 50 mM, Tris pH 7,5 20 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton X100 al 1 %, NaF 10 mM, comprimido de inhibidor de proteasa y cócteles de inhibidor de fosfatasa) en hielo durante 10 min. Las proteínas solubles se separaron por centrifugación, y la concentración de proteínas se midió usando el ensayo de Bradford. Se prepararon muestras con igual cantidad de proteína y se procesaron en LDS-PAGE. Las proteínas separadas se transfirieron a la membrana de nitrocelulosa y se exploraron con los anticuerpos fosfo-p38, fosfo-p53 S15, PARP escindido,  $\gamma$ -H2AX y GAPDH.

50

#### Datos biológicos

55

**Ejemplo 1- Líneas celulares con PPM1D amplificado (A) frente a control (NA)***Tabla 1*

Compuesto n.º	GI50 día 3 SMOV2 (A) SRB (nM)	GI50 día 5 SMOV2 (A) SRB (nM)	GI50 día 5 TOV21G (NA) SRB (nM)
1	9	1,1	>10000
2	1,6	0,5	>10000
3	1,2	0,5	>10000
4	0,2	0,1	>10000
5	13	9,7	>10000
6	200	-	-
7	77	-	-
8	23	0,1	9200
9	7	0,6	>10000
10	300	-	-
11	7	0,75	>10000
12	2	0,3	5200
13	32	6	1600
14	10	2	1600
15	520	-	-
16	40	6	9200
17	1,2	0,1	9400
18	1,7	0,9	9500
19	1,4	5	1200, 1700
20	13	11	1500
21	8	0,1	7200
22	0,38	0,2	660
23	250	-	-
24	290	-	-
25	500	-	-
26	>10000	-	-
27	1,2	35	>10000
28	93	-	-
29	1900	-	-
30	280	35	2700
31	>10000	-	-
32	4,8	1,6	>10000

5

Tabla 2 – Líneas celulares adicionales

Compuesto n.º	GI50 día 5 MCF7 (A) SRB (nM)	GI50 día 5 KPL1 (A) SRB (nM)	GI50 día 5 MDAMB231 (NA) SRB (nM)	GI50 día 5 HeLa (NA) SRB (nM)	GI50 día 5 Cama 1 (NA) SRB (nM)
32	4,6	36	>10000	5600	3900

**Ejemplo 2 – Análisis de transferencia de Western**

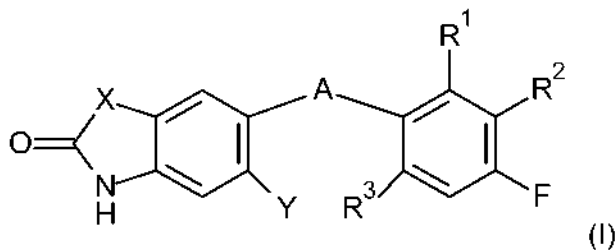
10 El compuesto **32** se analizó de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para evaluar la modulación del biomarcador en células SMOV2. Los resultados se representan en la Figura 1.

Estos resultados muestran modulación de los biomarcadores que se espera para la inhibición mediada por PP1MD.



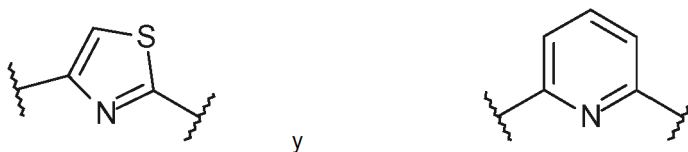
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



5

en la que A se selecciona entre



10

y en las que:

X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub>, NR<sup>N1</sup>

en donde

R<sup>N1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -L<sup>A</sup>-NR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup>, -L<sup>A</sup>-OR<sup>A</sup>,

en donde L<sup>A</sup> es alquileno C<sub>1-3</sub> y cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y se selecciona entre H, F y Cl;

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F, ciclopropilo y -CH<sub>2</sub>-Z<sup>B</sup>,

en donde Z<sup>B</sup> se selecciona entre:

H, F, Cl, Me, -CH=CH<sub>2</sub>, heterociclilo,

-OR<sup>B1</sup>, -NR<sup>B1</sup>R<sup>B2</sup>,

-L<sup>B1</sup>-OR<sup>B1A</sup>, -L<sup>B1</sup>-NR<sup>B1A</sup>R<sup>B1B</sup>, -L<sup>B1</sup>-R<sup>B1C</sup>,

-O-L<sup>B2</sup>-OR<sup>B2A</sup>, -O-L<sup>B2</sup>-NR<sup>B2A</sup>R<sup>B2B</sup>, -O-L<sup>B2</sup>-R<sup>B2C</sup>,

-NH-L<sup>B2</sup>-OR<sup>B2A</sup>, -NH-L<sup>B2</sup>-NR<sup>B2A</sup>R<sup>B2B</sup> Y -NH-L<sup>B2</sup>-R<sup>B2C</sup>

20

25

en donde R<sup>B1</sup> y R<sup>B2</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>,

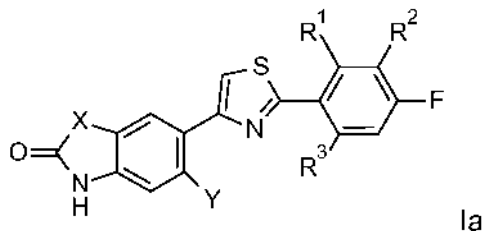
L<sup>B1</sup> es alquileno C<sub>1-3</sub>, R<sup>B1A</sup> y R<sup>B1B</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>B1C</sup> es heterociclilo,

y L<sup>B2</sup> es alquileno C<sub>1-3</sub>, R<sup>B2A</sup> y R<sup>B2B</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>B2C</sup> es heterociclilo;

R<sup>2</sup> se selecciona entre H, F y Me; y R<sup>3</sup> se selecciona entre H, F y Me.

30

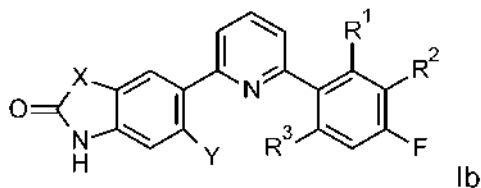
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es un compuesto de fórmula Ia:



35

en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

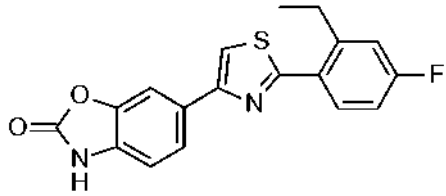
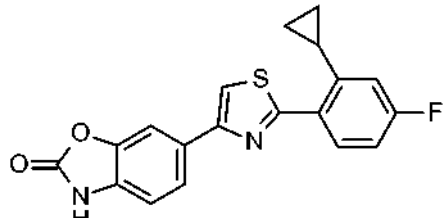
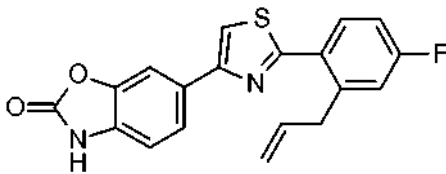
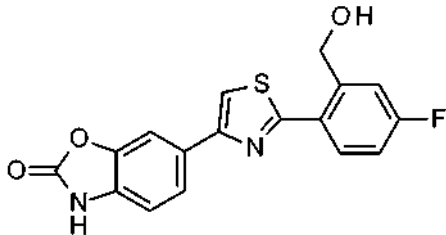
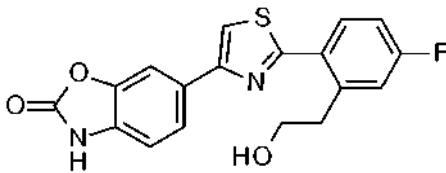
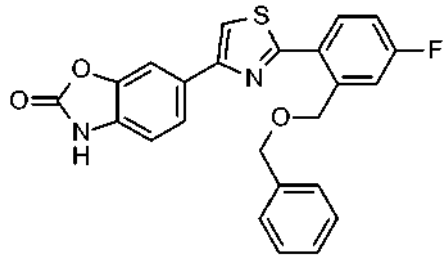
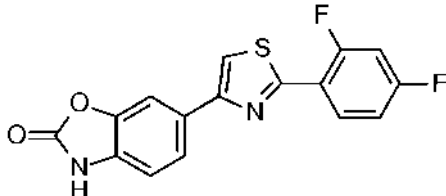
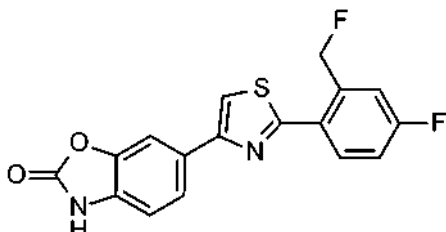
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es un compuesto de fórmula Ib:

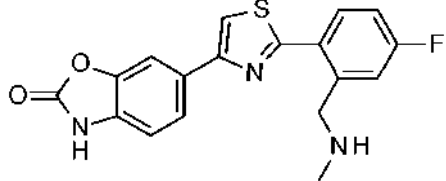
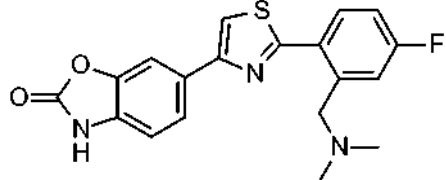
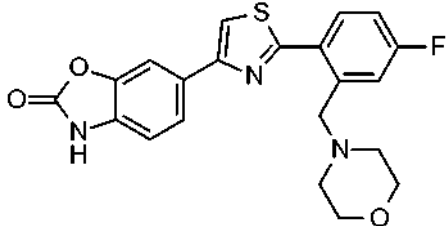
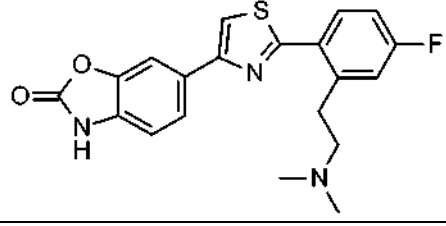
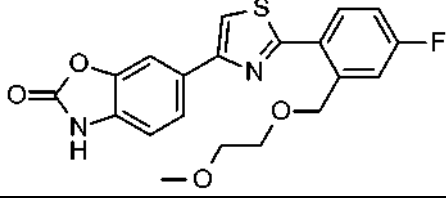
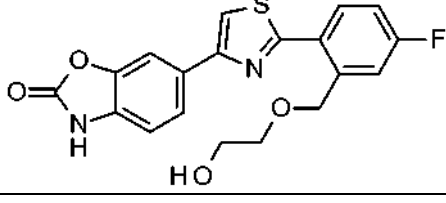
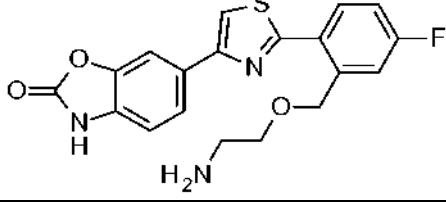
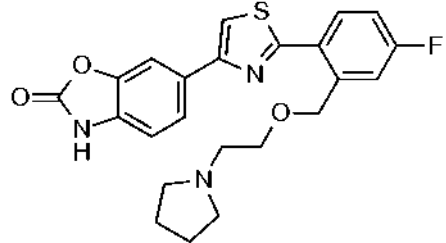


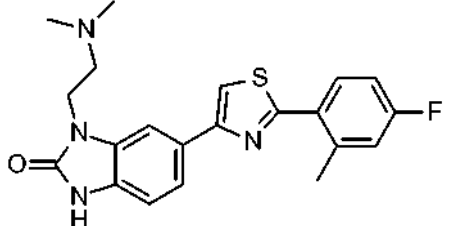
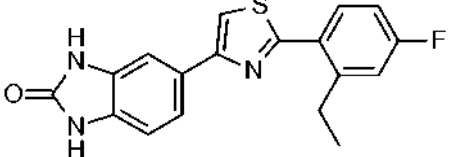
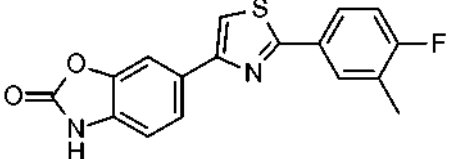
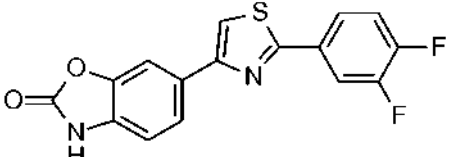
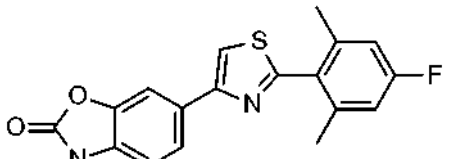
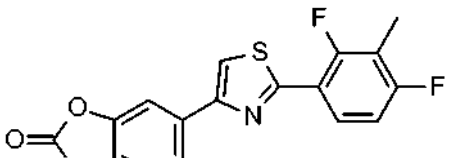
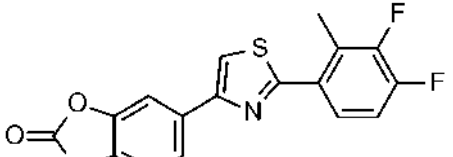
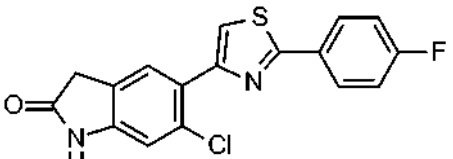
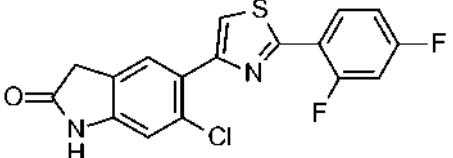
en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

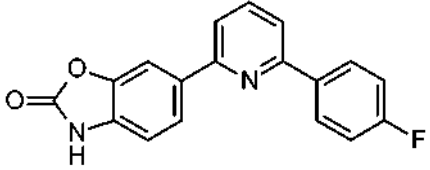
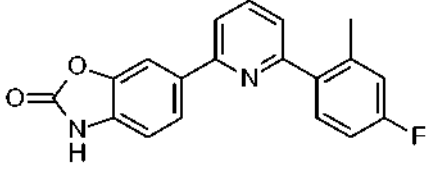
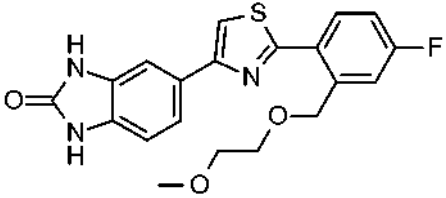
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que X es O, NH o CH<sub>2</sub>.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que Y es H.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que R<sup>1</sup> se selecciona entre H y -CH<sub>2</sub>-Z<sup>B</sup>, en donde Z<sup>B</sup> es como se ha definido anteriormente.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que Z<sup>B</sup> se selecciona entre H, F, Cl, Me, -CH=CH<sub>2</sub> y heterociclilo.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en las que R<sup>2</sup> es H.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las que R<sup>3</sup> es H.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Ref. del compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
1		6-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
2		6-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
3		5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)tiazol-4-il)indolin-2-ona
4		5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

5		6-(2-(2-etil-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
6		6-(2-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
7		6-(2-(2-aliil-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
8		6-(2-(4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
9		6-(2-(4-fluoro-2-(2-hidroxietyl)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
10		6-(2-(2-((benciloxi)metil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
11		6-(2-(2,4-difluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
12		6-(2-(4-fluoro-2-(fluorometil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

13		6-(2-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
14		6-(2-(2-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
15		6-(2-(4-fluoro-2-(morfolinometil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
16		6-(2-(2-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
17		6-(2-(4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
18		6-(2-(4-fluoro-2-((2-hidroxietoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
19		6-(2-(2-((2-aminoetoxi)metil)-4-fluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
20		6-(2-(4-fluoro-2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

21		1-(2-(dimetilamino)etil)-6-(2-(4-fluoro-2-metilfenil) tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
22		5-(2-(2-etil-4-fluorofenil)tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
23		6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
24		6-(2-(3,4-difluorofenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
25		6-(2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
26		6-(2-(2,4-difluoro-3-metilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
27		6-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenil)tiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
28		6-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)indolin-2-ona
29		6-cloro-5-(2-(2,4-difluorofenil)tiazol-4-il)indolin-2-ona

30		6-(6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
31		6-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
32		5-(2-(4-fluoro-2-((2-metoxietoxi)metil)fenil)tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquier de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método de tratamiento de una afección proliferativa, en donde la afección proliferativa es preferentemente un cáncer **caracterizado por** sobreexpresión de PPM1D o amplificación de PPM1D.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en donde la afección proliferativa es un cáncer de ovario, tal como carcinoma de células claras de ovario.

15 15. Un método de regulación *in vitro* de la proliferación celular, inhibición de la progresión del ciclo celular, promoción de la apoptosis o una combinación de uno o más de estos, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

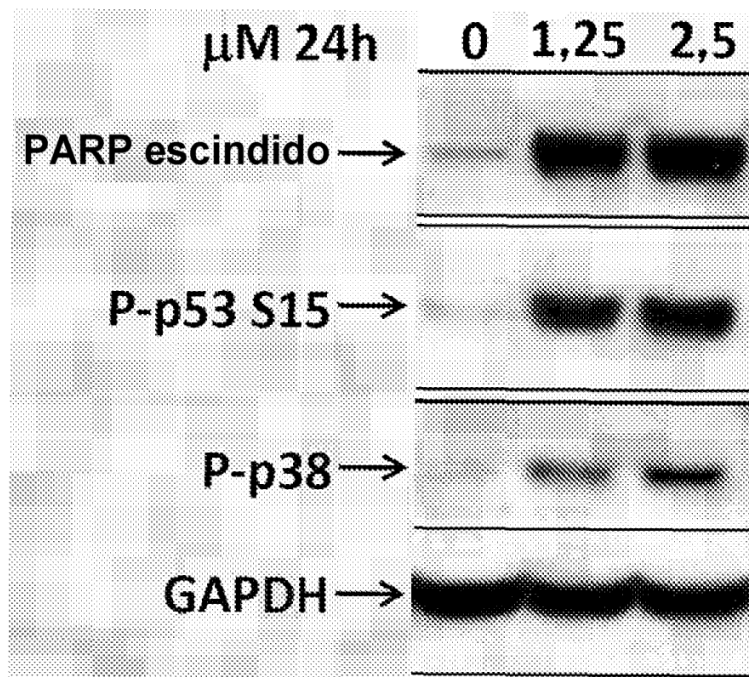


FIGURA 1