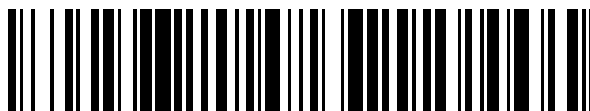


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 716**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/423** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014 E 14164210 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2929882**

54 Título: **Inhibidores de MIF**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.09.2018**

73 Titular/es:

**MIFCARE (50.0%)**  
**24 rue du Faubourg Saint-Jacques**  
**75014 Paris, FR y**  
**JALCE, GAEL (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JALCE, GAËL y**  
**AKAGAH, BERNARDIN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 683 716 T3**

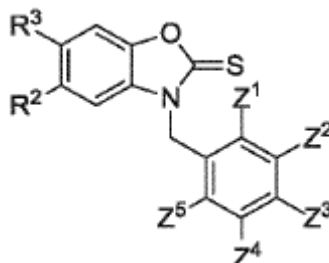
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Inhibidores de MIF

Campo de invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula Ib:



5

La presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula Ib como inhibidores del factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF). La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula Ib o composiciones farmacéuticas de los mismos para tratar trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con MIF.

## 10 Antecedentes de la invención

El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) también conocido como factor inhibidor de la glicosilación, L-dopacromo isomerasa o fenilpiruvato tautomerasa es una proteína altamente conservada con acciones pleiotrópicas. Descubierta a mediados de la década de 1960 como una citocina de células T que inhibía la migración de macrófagos, su naturaleza bioquímica y sus funciones biológicas permanecieron enigmáticas durante mucho tiempo. Ahora es bien sabido que MIF (que exhibe actividades enzimáticas de tautomerasa y oxidorreductasa) desempeña un papel en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células, así como en la activación de integrinas leucocitarias y en la inducción de la expresión génica proinflamatoria. Además del MIF, un estudio muy reciente ha identificado un homólogo funcional del MIF con una estructura genómica y patrones de expresión similares: la D-dopacromo tautomerasa (DDT o MIF-2).

El MIF y/o el DDT se liberan tras la estimulación por estímulos de estrés, endotoxinas, inflamatorios e inmunes. Además, el MIF y/o el DDT desempeñan un papel importante aguas arriba en la cascada inflamatoria promoviendo la liberación de otras citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferón (IFN)- $\gamma$ ...) y son dianas terapéuticas potenciales en múltiples enfermedades inflamatorias, infecciosas, metabólicas y autoinmunes, incluido el cáncer. En pacientes con artritis reumatoide, MIF desempeña un papel central en la activación de sinoviocitos al aumentar la expresión de fosfolipasa A2, ciclooxigenasa 2 (COX2), IL-6, IL-8, metaloproteína de matriz (MMP)-1 y MMP-3. Además, MIF puede modular o "contrarrestar" los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides en los macrófagos y las células T.

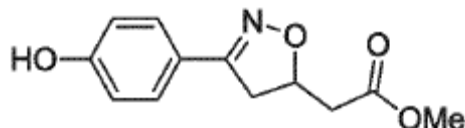
El MIF y/o DDT se unen y activan CD74 y los receptores de quimiocina CXCR2 y CXCR4. La señalización MIF a través de CD74 se produce a través de dos modos diferentes: (a) en una vía dependiente de CD44/Src en la que CD74 interactúa con CD44. CD44 es una proteína transmembrana cuya fosforilación conduce a la activación de la quinasa de la familia Src y la vía MAPK/ERK, PI3K/Akt y NF- $\kappa$ B y a la resistencia apoptótica al aumentar los factores anti-apoptóticos BCL2, BCL-xL y al inhibir p53; o (b) en una vía independiente de CD44 en la que la región citosólica CD74 se escinde mediante un procedimiento de dos etapas: translocación del fragmento citosólico CD74 (CD74-ICD) al núcleo celular dando como resultado la activación de NF- $\kappa$ B y la inducción de una supervivencia cascada a través de la regulación positiva de BCL2. Además, se sabe que CD74 interactúa con el receptor AT1 de angiotensina y la sintasa 2 de óxido nítrico.

MIF también está implicado en múltiples aspectos del crecimiento incluyendo el control de la proliferación celular y la promoción de la angiogénesis; además, se ha informado un papel importante de MIF en la génesis del tumor. Se ha demostrado que la inhibición de la unión de MIF-CD74 reduce el crecimiento tumoral y la angiogénesis.

Teniendo en cuenta la implicación de MIF en diversas enfermedades importantes, esta proteína representa un objetivo terapéutico interesante.

Se ha demostrado que los agentes biológicos inyectables tales como los anticuerpos anticitoquinas o los receptores de citoquinas solubles inhiben las actividades de MIF. Sin embargo, estas estrategias presentan algunos inconvenientes, tales como el alto costo y la inconveniencia de la aplicación.

En los últimos años, se han realizado esfuerzos significativos para desarrollar moléculas pequeñas para inactivar la actividad de la tautomerasa de MIF, evaluadas usando el ensayo de unión in vitro para MIF con CD74. Entre los productos de interés identificados, se ha descrito un inhibidor prototípico del MIF (ISO-1) y se demostró que era activo in vitro e in vivo:

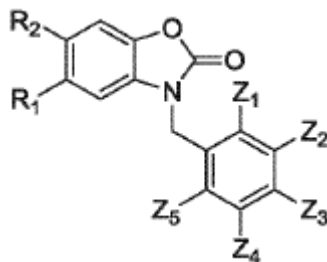


5

Sin embargo, ISO-1 ha demostrado que solo se ha informado sobre la potencia micromolar y los efectos fuera de objetivo, lo que limita su utilidad (Lubetsky et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(28), 24976-24982; Al-Abed et al., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280(44), 36541-36544; Meyer-Siegler et al., *J. Immunol*, 2006, 177(12), 8730-8739).

10 En 1999, Zhang and Bucala encontraron que un grupo de análogos de dopacromo podría inhibir la actividad tautomerasa de MIF a concentraciones diez veces menores que los sustratos (Zhang and Bucala, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9 (22), 3193-3198).

Los moduladores MIF también se describen en el documento WO2010/021693, especialmente compuestos de N-bencil-benzoxazol-2-ona de fórmula general (i)



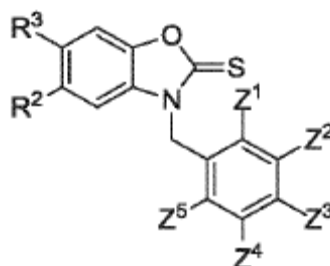
15 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan preferiblemente H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, u OH y Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> representan preferiblemente H u OCH<sub>3</sub>.

Este tipo de N-bencil-benzoxazol-2-onas también se informa como antagonistas de MIF en Cournia et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 416-424; Hare et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 5811-5814; Xu et al., *Drug Discov. Today*, 2013, 18(11-12), 592-600.

20 Las moléculas de la técnica anterior pueden no proporcionar una inhibición optimizada de la actividad de la tautomerasa de MIF.

De este modo, queda mucho por hacer para proporcionar moléculas pequeñas terapéuticas nuevas, mejor toleradas y más potentes para inhibir la actividad de la tautomerasa de MIF.

25 El solicitante evidenció sorprendentemente que los isómeros de las N-bencil-benzoxazol-2-onas anteriores tienen efectos inhibidores de MIF superiores en comparación con los inhibidores de MIF conocidos actuales. Especialmente, el solicitante proporciona mediante esto los compuestos de fórmula Ib



en la que X, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen a continuación.

30 Los compuestos de fórmula Ib son más selectivos y demuestran mejoras biológicas significativas, con respecto a ISO-1 o benzoxazol-2-onas informadas anteriormente.

Definiciones

En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 5 - "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula  $C_nH_{2n+1}$ , en el que n es un número mayor que o igual a 1. Generalmente, los grupos alquilo de esta invención comprenden desde 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en este documento. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros.
- 10 - "alqueniilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más dobles enlaces carbonocarbono. Los grupos alqueniilo apropiados comprenden entre 2 y 6 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 4 átomos de carbono, aún más preferiblemente entre 2 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueniilo son etenilo, 2-propeniilo, 2-buteniilo, 3-buteniilo, 2-penteniilo y sus isómeros, 2-hexeniilo y sus isómeros, 2,4-pentadieniilo y similares.
- 15 - "alquiniilo" se refiere a una clase de grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes, en el que la insaturación surge de la presencia de uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquiniilo por lo general, y preferiblemente, tienen el mismo número de átomos de carbono que los descritos anteriormente en relación con los grupos alqueniilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquiniilo son etiniilo, 2-propiniilo, 2-butiilo, 3-butiilo, 2-pentiniilo y sus isómeros, 2-hexiniilo y sus isómeros, y similares.
- "alcoxi" se refiere a cualquier grupo O-alquilo.
- 20 - "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un único anillo (esto es, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados juntos (por ejemplo, naftilo) o unidos covalentemente, que contienen por lo general de 5 a 12 átomos; preferiblemente de 6 a 10, en el que al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente uno o dos anillos adicionales (ya sea cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) fusionados al mismo. Arilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados en este documento. Los ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifeniilo, bifeniilenilo, 5- o 6-tetralinilo, naftalen-1- o -2-ilo, 4-, 5-, 6 o 7-indeniilo, 1- 2-, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 1- o 2-pentaleniilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3, 4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo.
- 25 - "heteroarilo" como se usa en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere, pero no se limita a, anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas de anillo que contienen 1 a 2 anillos que están fusionados o unidos covalentemente, que por lo general contienen 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático en el que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos se pueden reemplazar por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Tales anillos se pueden fusionar a un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes de tal heteroarilo incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo [2,1-b] [1,3] tiazolilo, tieno [3,2-b] furanilo, tieno [3,2-b] tiofenilo, tieno [2,3-d] [ 1,3] tiazolilo, tieno [2,3-d] imidazolilo, tetrazolo [1,5-a] piridinilo, indolilo, indoliziniilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo [1,2-a] piridinilo, 6-oxo-piridazin-1 (6H) -ilo, 2-oxopiridin-1 (2H)-ilo, 6-oxo-puridazin-1(6H)-il, 2-oxopiridin-1(2H)-il, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo.
- 30 - "alquilarilo" se refiere a cualquier grupo alquil-arilo-.
- "alquilheteroarilo" se refiere a cualquier grupo alquil-heteroarilo-.
- 35 - "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo, yodo.
- 40 - "haloalquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo, grupo sustituido con uno o más grupos halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo preferidos son  $CF_3$ ,  $CHF_2$  y  $CH_2F$ .
- "hidroxialquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo sustituido con al menos un hidroxilo.
- 45 - "amino" se refiere a cualquier compuesto derivado de  $NH_3$  amoniacal por sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por un radical orgánico. Amino se refiere preferiblemente a  $-NH_2$ ,  $-NHR$  y  $-NRR'$  en los que R y R' son preferiblemente grupos alquilo. Por lo tanto, "amino" incluye grupos monoalquilamino y dialquilamino.
- 50 - "cicloalquilo" como se usa en este documento es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 estructuras cíclicas. Cicloalquilo incluye grupos hidrocarbilo monocíclicos o bicíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, generalmente, según esta invención comprenden de 3 a 10, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, aún
- 55

más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

5 - "heterociclilo" o "heterociclo" como se usa en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos no aromáticos, completamente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, 3 a 7 miembros monocíclicos, 7 a 11 miembros bicíclicos, o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Cualquiera de los átomos de carbono del grupo heterocíclico puede estar sustituido con oxo (por ejemplo, piperidona, pirrolidinona). El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos, cuando lo permita la valencia. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos se pueden fusionar, puentear y/o unir a través de uno o más átomos de espiro. Los grupos heterocíclicos de ejemplo no limitantes incluyen oxetanilo, piperidinilo, azetidino, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-piraniilo, 2H-piraniilo, 4H-piraniilo, 3,4-dihidro-2H-piraniilo, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, indolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfoxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiniilo, 1H-pirroliziniilo, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo y morfolin-4-ilo.

10 - "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol.

15 - "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferiblemente a un humano. Preferiblemente, el sujeto es un paciente, esto es, el sujeto está esperando la recepción de, o está recibiendo atención médica o es/será objeto de un procedimiento médico.

20 - "humano" se refiere a un sujeto de ambos géneros y en cualquier etapa de desarrollo (esto es, neonato, infante, juvenil, adolescente, adulto).

25 - "Tratamiento", "tratar" y "que trata" se refiere a tratamiento terapéutico, medidas profilácticas o preventivas y aplazamiento del inicio de la enfermedad; en el que el objetivo es retrasar, prevenir o ralentizar (disminuir) la condición o trastorno patológico específico. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya están afectados con una enfermedad o afección, así como aquellos que son propensos a desarrollar una enfermedad o afección, o aquellos en quienes una enfermedad o condición se debe prevenir o retrasar. Un sujeto se "trata" con éxito para una enfermedad o afección si, después de recibir una cantidad terapéutica de una composición según la invención, el sujeto muestra disminución de la inflamación observable y/o mensurable, y/o disminución de la presión arterial y/o disminución de proliferación celular y/o mejora en los problemas de calidad de vida. Los parámetros anteriores para evaluar el tratamiento y la mejora exitosos de la enfermedad se pueden medir fácilmente mediante procedimientos de rutina familiares para el experto en el arte.

30 - El término "cantidad terapéuticamente eficaz" (o más simplemente una "cantidad eficaz") como se usa en este documento significa la cantidad de agente activo o ingrediente activo que es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto al que/a quién se administre.

35 - El término "administración", o una variante del mismo (por ejemplo, "administración"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo, solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al sujeto en quien/que la condición, síntoma o la enfermedad debe ser tratada o prevenida.

40 - Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no son perjudiciales para el sujeto del mismo.

45 - Por "portador farmacéuticamente aceptable" se entiende que un portador que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administra a un animal, preferiblemente un ser humano. Incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardadores de la absorción e isotónicos y similares. Para la administración en humanos, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requieren los estándares de la FDA Office of Biologics standards.

50 - El término "MIF" se refiere al factor inhibidor de migración de macrófagos o fragmento activo del mismo. Un fragmento activo de MIF puede comprender un fragmento de una porción de la proteína MIF que alberga la actividad enzimática de tautomerasa, o un fragmento que es capaz de unirse a uno de sus receptores.

55 - "inhibidor de MIF" se refiere a cualquier agente que atenúa, inhibe, se opone, contrarresta o disminuye la actividad biológica de MIF. Un antagonista de MIF puede ser un agente que inhibe o neutraliza la actividad de MIF

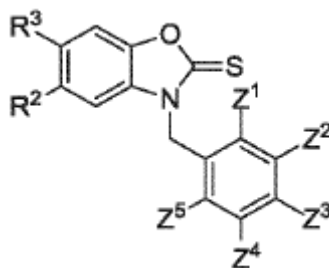
(incluyendo, sin limitación, moléculas pequeñas y anticuerpos anti-MIF); un agente que evita la unión de MIF a CD74 (incluyendo, sin limitación, un anticuerpo anti-CD74 o un anticuerpo anti-MIF o un fragmento del mismo); un agente que previene la interacción entre CD74 y CD44 (tal como un anticuerpo anti-CD74 o un anticuerpo anti-CD44 o un fragmento del mismo); o un agente que previene la interacción entre CD74 y CD44. En una realización, el inhibidor de MIF es un inhibidor del eje de CD74 de MIF, preferiblemente un inhibidor de la ruta de MIF CD74, en el que el término ruta de MIF CD74 se refiere a una ruta bioquímica de múltiples etapas. Cada etapa en esta vía, como en muchas vías bioquímicas, no solo pasa información aguas abajo, sino que también recibe retroalimentación de los mensajeros producidos más adelante en la vía para ya sea mejorar o suprimir las etapas anteriores en la vía. Según una realización específica, el inhibidor de MIF de la invención inhibe la unión de MIF a CD74 y CXCR (incluyendo CXCR2, CXCR4 y/o CXCR7).

- "función biológica del MIF" se refiere a la capacidad del MIF para llevar a cabo una o más de las funciones biológicas del MIF, incluyendo, pero no limitando a, el mantenimiento de la supervivencia o activación de las células inmunes, la promoción de la promoción de citoquinas, la regulación negativa de CCR5, la unión a CD74, la activación de la MAP quinasa y la señalización de Src (por ejemplo, señalización de ERK1/2, JNK y SAPK MAP quinasa), la inhibición de p53, que actúa como una tautomerasa, y/o que actúa como tiol reductasa.

Descripción detallada

Compuesto

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula general Ib:



20 y enantiómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en los que:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, amino, halo, nitro, ciano, ácido carboxílico, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo, alcoxi, acilo C1-C8, haloalquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o CF<sub>3</sub>;

25 Z<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con Z<sup>2</sup> un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente Z<sup>1</sup> representa H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, OH, OMe, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

35 Z<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con Z<sup>1</sup> o Z<sup>3</sup> un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente Z<sup>2</sup> representa H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, OH, OMe, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

40 Z<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con Z<sup>2</sup> o Z<sup>4</sup> un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente Z<sup>3</sup> representa H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, OH, OMe, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

45 Z<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con Z<sup>3</sup> o Z<sup>5</sup> un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo,

nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente Z<sup>4</sup> representa H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, OH, OMe, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

- 5 Z<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con Z<sup>4</sup> un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente Z<sup>5</sup> representa H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, OH, OMe, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

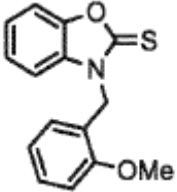
siempre que ese compuesto de fórmula Ib no sea:

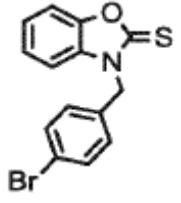
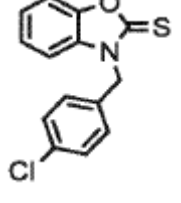
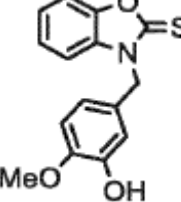
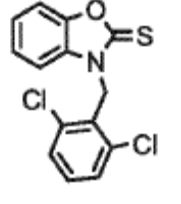
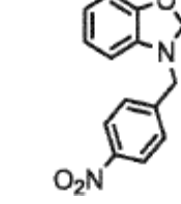
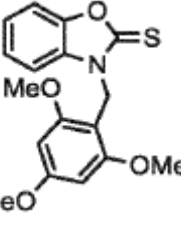
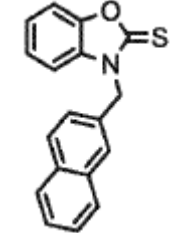
- 10 3-bencilbenzo [d] oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-(dimetilamino)bencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(2,4-dimetoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(5-(tert-butil)-4-hidroxi-2-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;
- 15 3-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-(tert-butil)-2-hidroxi-5-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-alil-4-hidroxi-5-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-hidroxi-3,5-diisopropilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 20 3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1''-teffeniil]-5'-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-(tert-butil)-4-hidroxi-5-metilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-hidroxi-2,3,5-trimetilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3,5-di-tert-butil-2-hidroxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(2-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 25 3-((4'-hidroxi-[1,1':3',1''-terfeniil]-5'-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona.

Según una realización específica, en los compuestos de fórmula Ib, R<sup>3</sup> representa H.

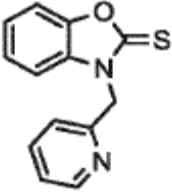
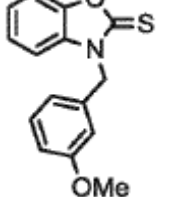
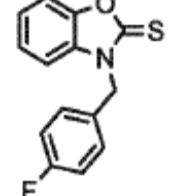
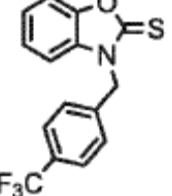
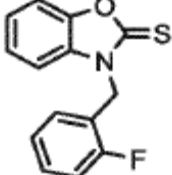
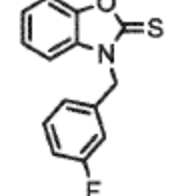
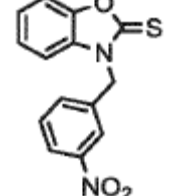
Según una realización específica, en compuestos de fórmula Ib, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, amino, halo, nitro, ciano, ácido carboxílico, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo, alcoxi, acilo C1-C8, haloalquilo; siempre que R<sup>3</sup> no sea metilo.

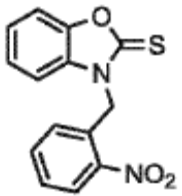
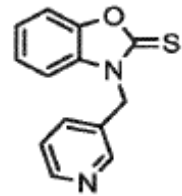
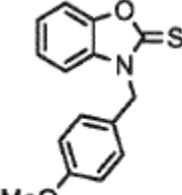
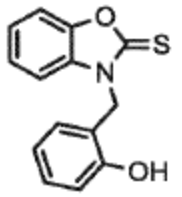
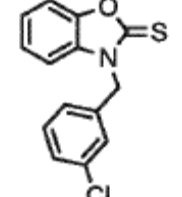
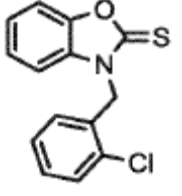
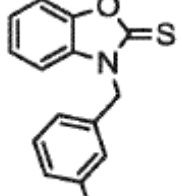
- 30 Según una realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula Ib de la invención son los enumerados en la tabla 1 a continuación:

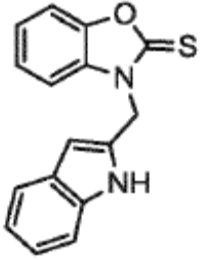
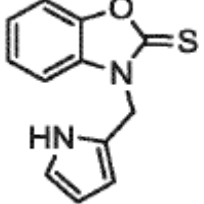
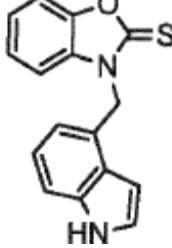
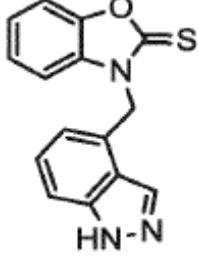
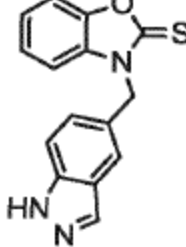
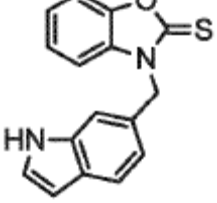
Comp n°	Estructura	Nombre químico
1		3-(2-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

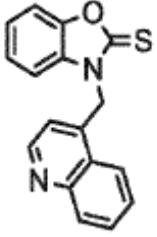
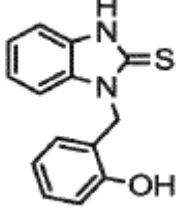
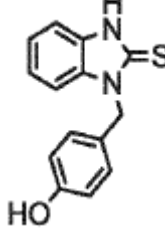
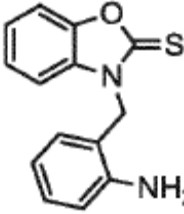
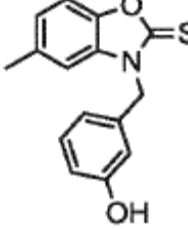
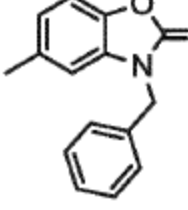
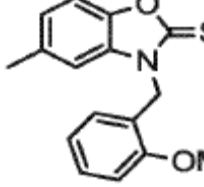
2		3-(4-bromobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
4		3-(4-clorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
5		3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
6		3-(2,6-diclorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
7		3-(4-nitrobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
9		3-(2,4,6-trimetoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
10		3-(naftalen-2-ilmetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione

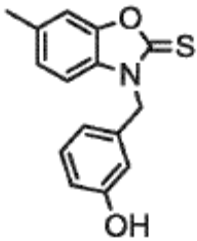


11		3-(piridin-2-ilmetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
12		3-(3-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
13		3-(4-fluorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
14		3-(4-(trifluorometil)bencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
15		3-(2-fluorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
16		3-(3-fluorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
17		3-(3-nitrobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

18		3-(2-nitrobenzyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
19		3-(piridin-3-ilmetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
21		3-(4-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
22		3-(2-hidroxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
23		3-(3-clorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
24		3-(2-clorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione
25		3-(3-hidroxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tione

26		3-((1H-indol-2-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
27		3-((1H-pyrrol-2-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
29		3-((1H-indol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
30		3-((1H-indazol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
31		3-((1H-indazol-5-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
32		3-((1H-indol-6-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

33		3-(quinolin-4-ilmetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
35		1-(2-hidroxibencil)-1H-benzo[d]imidazole-2(3H)-tiona
36		1-(4-hidroxibencil)-1H-benzo[d]imidazole-2(3H)-tiona
37		3-(2-aminobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
38		3-(3-hidroxibencil)-5-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
39		3-bencil-5-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
41		3-(2-metoxibencil)-5-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

42		3-(3-hidroxi-bencil)-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona
----	---	--

o enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la tabla 1 se nombraron usando ChemBioDraw® Ultra version 12.0 (PerkinElmer).

5 Los compuestos de fórmula Ib pueden contener un centro asimétrico y, de este modo, pueden existir como formas estereoisoméricas diferentes. De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales y sus mezclas no racémicas. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, tal se puede obtener por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente, o por métodos cromatográficos quirales, ya que cada uno es conocido en la técnica. La resolución del producto final, un intermedio  
10 o un material de partida se puede realizar mediante cualquier método apropiado conocido en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir todas las sales aceptables tales como acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilariosanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tanato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isotionato, trietioduro, lactato, panoato, valerato, y similares que se pueden usar como forma de dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis o se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida o profármaco.  
15  
20

Dependiendo de la funcionalidad particular del compuesto de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen los formados a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, zinc, y a partir de bases tales como amoníaco, etilendiamina, N-metilglutamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N, N'-dibenciletilendiamina, clorprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris (hidroximetil) aminometano, e hidróxido de tetrametilamonio.  
25

Estas sales se pueden preparar mediante procedimientos estándar, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido libre con una base orgánica o inorgánica apropiada. Cuando un grupo básico está presente, tal como amino, una sal ácida, esto es, clorhidrato, bromhidrato, acetato, palmoato y similares, se puede usar como la forma de dosificación.

30 Las sales de adición de ácido apropiadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales de bases apropiadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, morfolina, 4-(2-hidroxietilo) morfolina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y sales hemicalcio. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, bisulfato/sulfato, nitrato, citrato y acetato.  
35  
40

45 Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo ácido, así como un grupo básico, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, y tales compuestos están dentro del alcance de la invención. Cuando los compuestos de la invención contienen un heteroátomo donador de hidrógeno (por ejemplo, NH), la invención también cubre sales y/o isómeros formados por transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo o átomo básico dentro de la molécula.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ib se pueden preparar mediante uno o más de estos métodos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula Ib con el ácido deseado;
  - (ii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula Ib con la base deseada;
- 5 (iii) eliminando un grupo protector lábil al ácido o a la base a partir de un precursor apropiado del compuesto de fórmula Ib o abriendo el anillo un precursor cíclico apropiado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido deseado; o
- (iv) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula Ib en otra por reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico apropiada.
- 10 Todas estas reacciones se llevan a cabo por lo general en solución. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

- Además, aunque generalmente, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, debe observarse que la invención en su sentido más amplio también incluye sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden, por ejemplo, usarse en el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos se pueden usar para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de los isómeros ópticamente activos de los compuestos de fórmula Ib anterior.
- 15

- También, en el caso de que esté presente un grupo alcohol, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, acetato, maleato, pivaloioximetilo y similares, y aquellos ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para uso como formulaciones de liberación sostenida o profármaco.
- 20

Todas las referencias a los compuestos de fórmula Ib incluyen referencias a enantiómeros, sales, solvatos, polimorfos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos.

- 25 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula Ib como se definió anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y compuestos marcados isotópicamente de fórmula Ib.

La invención también cubre en general todos los profármacos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ib.

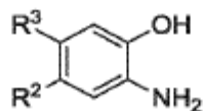
- 30 Proceso de fabricación de los compuestos de la invención

Los compuestos de fórmula Ib se pueden preparar de diferentes maneras con reacciones conocidas para los expertos en el arte.

La presente invención se refiere además a un procedimiento de fabricación de los compuestos de fórmula Ib de la invención.

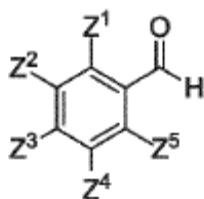
- 35 Según una realización, el procedimiento de la invención comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (i)

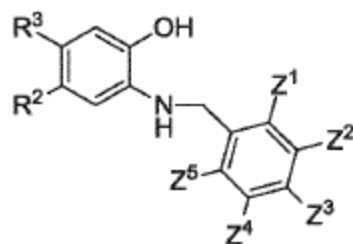


en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula Ib;

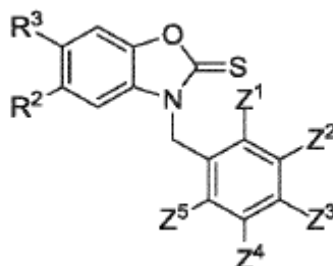
con un compuesto de fórmula (ii)



en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son como se definen en la fórmula Ib;  
para obtener un compuesto de fórmula (iv)



- 5 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son como se definen anteriormente;  
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (iv) con disulfuro de carbono para obtener un compuesto de fórmula Ib

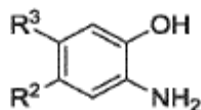


en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son como se definen anteriormente.

- 10 Según una realización, los compuestos de fórmula (iv) se pueden preparar por aminación reductiva directa del compuesto de fórmula (i) y (ii) en una reacción de un solo recipiente según lo informado por Abdel-Magid et al., in J. Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862. En esta realización, la aminación reductiva se realiza preferiblemente en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

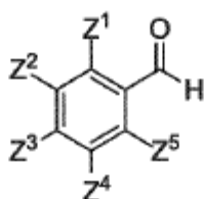
Según una realización alternativa, el procedimiento de la invención comprende:

- a1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (i)

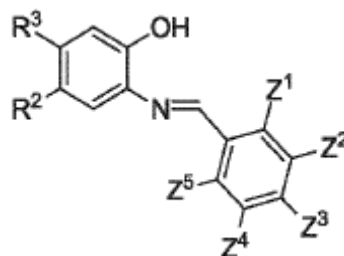


15

en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula Ib;  
con un compuesto de fórmula (ii)

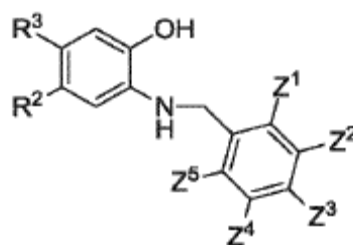


en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son como se definen en la fórmula Ib;  
para obtener un compuesto de fórmula (iii)



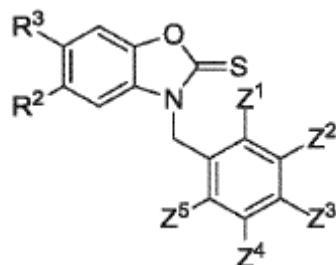
en el que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son como se definen anteriormente;

- 5 a2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (iii) con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula (iv)



en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son como se definen anteriormente;

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (iv) con disulfuro de carbono para obtener un compuesto de fórmula Ib



- 10 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son como se definen anteriormente.
- Según una realización, la etapa a1) comprende hacer reaccionar los compuestos (i) y (ii) en presencia de  $MgSO_4$  o  $Na_2SO_4$ , preferiblemente  $MgSO_4$  anhidro. Según una realización alternativa, la etapa a) comprende la reacción de compuestos (i) y (ii) en ausencia de  $MgSO_4$  o  $Na_2SO_4$ .
- 15 En la etapa a1), el solvente se selecciona preferiblemente de tetrahidrofurano, etanol, metanol, dicloroetano. Preferiblemente, la etapa a) se realiza a temperatura ambiente.
- En una realización, el compuesto (iii) obtenido en la etapa a1) se puede usar sin purificación adicional en la etapa a2).
- 20 Según una realización, el agente reductor usado en la etapa a2) se selecciona de borohidruro de sodio,  $NaBH_3CN$ ,  $NaBH(OAc)_3$ , preferiblemente el agente reductor es borohidruro de sodio. En la etapa a2), el solvente se selecciona preferiblemente de tetrahidrofurano, dicloroetano. Preferiblemente, la etapa a2) se realiza a una temperatura que varía de  $0^\circ C$  a temperatura ambiente.
- En una realización, el compuesto (iv) obtenido en la etapa a2) se puede usar sin purificación adicional en la etapa b).
- 25 Según una realización, la etapa b) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (iv) con disulfuro de carbono en presencia de  $KOH$ . En la etapa b), el solvente se selecciona preferiblemente de  $EtOH$ ,  $MeOH$ , agua o



una mezcla de los mismos. Preferiblemente, la etapa b) se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a temperatura ambiente, o reflujo del solvente, preferiblemente a reflujo del solvente.

Según una realización preferida, el compuesto de fórmula Ib se purifica por precipitación.

5 En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula Ib dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad inmediata de los intermedios necesarios; de nuevo, tales factores son apreciados para los expertos en el arte.

Según un procedimiento general adicional, los compuestos de fórmula Ib se pueden convertir en compuestos alternativos de fórmula Ib, empleando técnicas de interconversión apropiadas bien conocidas para los expertos en el arte.

10 Los compuestos de fórmula Ib y fórmulas relacionadas se pueden obtener además liberando compuestos de fórmula Ib a partir de uno de sus derivados funcionales por tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

15 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que se ajustan a la fórmula Ib, pero contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilos libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular los que llevan un grupo R\*-N, en el que R\* indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o los que llevan un grupo protector hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que se ajustan a la fórmula Ib, pero llevan un grupo -COOR\*\*, en el que R\*\* indica un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.

20 También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos, idénticos o diferentes, estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos se pueden escindir selectivamente.

25 El término "grupo protector de amino" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en otro lugar en la molécula. Típicos de tales grupos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores del amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacción) deseada, su tipo y tamaño no son cruciales adicionalmente; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término "grupo acilo" se debe entender en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos o ácidos sulfónicos, y, en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Los ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y toliilo; ariloxialcanilo, tal como POA; alcoxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (tert-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

40 El término "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Típicos de tales grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos mencionados anteriormente, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química o secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1 - 10, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, tert-butilo y acetilo, donde se prefieren particularmente bencilo y tert-butilo.

45 Los compuestos de fórmula Ib se liberan de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector usado, por ejemplo, ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, TFA o ácidos sulfónicos, tales como ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesario. Los solventes inertes apropiados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Las mezclas de los solventes mencionados anteriormente son además apropiadas. TFA se usa preferiblemente en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y 70% de ácido perclórico en la proporción 9: 1. Las temperaturas de reacción para la escisión están ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OtBu y Mtr se pueden, por ejemplo, escindir preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente HCl 3 a 5N en dioxano a 15-30 °C, y el grupo FMOC se puede escindir usando una solución al 5 a 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C.

5 Los grupos protectores que se pueden eliminar hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado de oxadiazol del mismo) se pueden escindir, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Los solventes apropiados en este documento son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones entre aproximadamente 1 y 100 bar, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, con 5 a 10% de Pd/C en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

Los ésteres se pueden hidrolizar, por ejemplo, usando HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas entre 0 y 100 °C.

15 Los grupos amino libres se pueden además acilar de manera convencional usando un cloruro o anhídrido de acilo o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, ventajosamente en un solvente inerte, tal como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 °C y +30 °C.

20 Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

Los esquemas de reacción como se describen en la sección de ejemplo son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera.

#### Uso de los compuestos de la invención

25 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención o enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con MIF. En una realización específica, la invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención o enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con el eje MIF CD74.

30 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención o a enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para tratar, o para usar en el tratamiento de un trastorno, una enfermedad o una afección relacionada con el MIF.

En una realización, el trastorno, enfermedad o afección relacionada con MIF es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, un trastorno metabólico, un cáncer o una enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular.

35 Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen, pero no se limitan a: inflamación aguda, inflamación crónica, inflamación granulomatosa, inflamación fibrinosa, inflamación purulenta, inflamación serosa, inflamación ulcerativa, inflamación sistémica, sepsis, acné vulgar, asma, prostatitis crónica, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, dolor neuropático, fibromialgia, colitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de Castleman, espondilitis anquilosante, hepatitis, otitis, neuritis alérgica experimental, rechazo de trasplante de órganos, choque, espondilitis, diabetes mellitus tipo 2, sarcoidosis, meningitis, silicosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, degeneración macular relacionada con la edad húmeda y seca, enfermedades fibróticas, reestenosis, cistitis intersticial, malaria cerebral, meningitis, cistitis intersticial, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, silicosis, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, infección por rinovirus, enfermedad peroral, tal como gingivitis y periodontitis, eccema, dermatitis por contacto, psoriasis y conjuntivitis.

45 Ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a: enfermedad celíaca, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, vasculitis, psoriasis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, uveítis autoinmune, espondilitis anquilosante, pénfigo, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, hepatitis, glomerulonefritis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Reiter, polimiositis, enfermedad de injerto contra huésped.

50 Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a: obesidad, resistencia a esteroides, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico.

Los ejemplos de cánceres incluyen, pero no están limitados a: angiogénesis, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, cáncer de huesos, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, hígado, páncreas, nervio, cerebro, cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículo, vejiga, riñón, mama, no

melanoma, cáncer de piel, teratoma, rhabdomioma, glioma, enfermedad ósea metastásica y otras formas de metástasis.

5 Ejemplos de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular incluyen, pero no se limitan a: aterosclerosis, reestenosis de una arteria coronaria aterosclerótica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, vasculopatía de aloinjerto cardíaco, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, neurotrauma/lesión de cabeza cerrada, lesión por reperfusión cardíaca.

10 Ejemplos de enfermedades relacionadas con MIF, preferiblemente enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con MIF/CD74 incluyen, pero no se limitan a: inflamación aguda, inflamación crónica, inflamación granulomatosa, inflamación fibrinosa, inflamación purulenta, inflamación serosa, inflamación ulcerativa, inflamación sistémica, sepsis, acné vulgar, asma, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, artritis reumatoide, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, vasculitis, cistitis intersticial, miopatías inflamatorias, esclerosis sistémica e incluyen dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola y sinovitis aguda, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, neurotrauma/lesión de cabeza cerrada, aterosclerosis, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, meningitis, silicosis, reestenosis de una arteria coronaria aterosclerótica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, vasculopatía de aloinjerto cardíaco, reestenosis, lesión por reperfusión cardíaca, lesión por reperfusión cerebral y renal, insuficiencia renal crónica, trombosis, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, infección por rinovirus, enfermedad peroral, tal como gingivitis y periodontitis, eczema, dermatitis por contacto, psoriasis y conjuntivitis; angiogénesis, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, cáncer de huesos, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, hígado, páncreas, nervio, cerebro, cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículos, vejiga, riñón, mama, no melanoma, cáncer de piel, teratoma, rhabdomioma, glioma, enfermedad ósea metastásica y otras formas de metástasis.

30 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención o enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos como inhibidores de MIF. Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula Ib en particular los de la tabla 1 anterior, o enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como inhibidores de MIF. De acuerdo con lo anterior, la invención se refiere al uso de estos compuestos o enantiómeros, sales y solvatos de los mismos para la síntesis de ingredientes activos farmacéuticos, tales como inhibidores de MIF.

35 Según una realización específica, la invención se refiere al uso de los compuestos de la invención o enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos como inhibidores de MIF inhibiendo la unión de MIF a CD74 y/o CXCR (incluyendo CXCR2, CXCR4), CXCR7).

En una realización, los compuestos de la invención o enantiómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo son para uso en el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con MIF.

Preferiblemente, el sujeto es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

40 Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles como medicamentos, en particular en el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con MIF. La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula Ib o un enantiómero, sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con el MIF.

45 La presente divulgación también se refiere a un método para inhibir MIF, inhibiendo de ese modo la inflamación (tal como, por ejemplo, inhibiendo la vía de ERK/MAPK o Src o inhibiendo la liberación de citoquinas inflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$  y TNF $\alpha$ ).

La presente divulgación también se refiere a un método para inhibir el MIF, inhibiendo de este modo la proliferación celular y/o el crecimiento tumoral y/o la angiogénesis en un sujeto que lo necesita. La presente divulgación también se refiere a un método para modular la actividad biológica del MIF, tal como, por ejemplo, inhibir el efecto de MIF en una célula (por ejemplo, inhibiendo así las vías de señalización intracelular asociadas con MIF y CD74).

50 Las técnicas para medir las actividades biológicas de MIF son bien conocidas para los expertos en el arte. Los ejemplos de tales ensayos incluyen, pero no están limitados a: ensayos de 4-hidroxifenilpiruvato tautomerasa, ensayos de dopacromo tautomerasa, actividad enzimática MIF, actividades inmunorreguladoras MIF, actividad reguladora de glucocorticoides MIF, unión de MIF a células diana, inhibición de la liberación o síntesis de MIF, inhibición de inmunorreactividad de MIF con anticuerpos específicos de MIF, alteraciones de la conformación de MIF o la integridad estructural según la espectroscopía de dicroísmo circular, espectroscopía de RMN líquida, cristalografía de rayos X, medición de la estabilidad térmica, inhibición de los efectos proliferativos del MIF en células quiescentes, no quiescentes e inhibición de la activación de ERK prolongada asociada en esta, inhibición de

5 la liberación de ácido araquidónico inducida por MIF de células, inhibición de formación de 2,6-bisfosfato fructosa inducida por MIF en miocitos L6, inhibición de toxicidad de MIF en los animales de prueba con desafío de MIF, TNF o LPS, inhibición de la actividad contrarreguladora de glucocorticoides del MIF in vitro o in vivo, inhibición de la inactivación funcional inducida por MIF de la proteína supresora de tumores p53, inhibición de la liberación de prostaglandina E2 inducida por MIF e inhibición de la morbilidad o mortalidad en cualquiera de una serie de modelos animales de enfermedades humanas que se caracterizan por la liberación, producción y/o presencia de MIF.

Según una realización específica, los compuestos de la invención o los enantiómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el campo veterinario.

#### Sujeto

10 En una realización, el sujeto se ve afectado, preferiblemente se diagnostica con un trastorno, una enfermedad o una afección relacionada con el MIF, preferiblemente con el eje MIF CD74.

15 En otra realización, el sujeto está en riesgo de desarrollar un trastorno, una enfermedad o una afección relacionada con el MIF. En una realización de la invención, el sujeto presenta una predisposición no genética a un trastorno, una enfermedad o un estado relacionado con el eje MIF CD74. En una realización de la invención, el sujeto tiene una predisposición genética o familiar a un trastorno, una enfermedad o una afección relacionada con el MIF.

#### Formulaciones

20 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden o consisten en un compuesto de fórmula Ib o un enantiómero, sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. La invención también cubre composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, un enantiómero, sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos. Según una realización, la composición de la invención puede comprender adicionalmente, además de los compuestos de la invención, al menos un compuesto adicional, incluyendo otros inhibidores de MIF.

25 Otro objeto de esta invención es un medicamento que comprende o consiste en al menos un compuesto de la invención, o un enantiómero, sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o un enantiómero, sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante, farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

30 En una realización, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención comprende al menos un compuesto de la invención o un enantiómero, sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como único compuesto farmacéuticamente activo.

35 En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se administra o se va a administrar solo, esto es, no se administra en combinación con otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o trastorno. o una condición.

En otra realización, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la presente invención se administra o se va a administrar con otros agentes activos. En una realización, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento y el otro agente activo se pueden administrar por separado o en conjunto.

40 En una realización, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención es para curar trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con MIF.

45 En otra realización, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención ralentiza o detiene la progresión, el empeoramiento o el deterioro de uno o más síntomas de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con el MIF; provocando mejoras en los síntomas de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con el MIF; reducir la gravedad o la incidencia de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con el MIF.

50 Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma apropiada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluso ocular), para la administración por inhalación, mediante un parche cutáneo, un implante, un supositorio, etc. Tales formas de administración apropiadas, que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración, así como los métodos y portadores, los diluyentes y excipientes para uso en la preparación de los mismos serán claros para el experto; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de tales preparaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos para deshacer en la boca, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, liposomas, nanopartículas, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que usualmente se reconstituyen antes del uso) para administración en bolo y/o para administración continua, que se pueden formular con portadores, excipientes y diluyentes que son apropiado per se para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas apropiadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, cargas, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del (de los) compuesto (s) activo (s) contenido (s) en las mismas.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden estar adecuadamente empaquetadas, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, frasco, sobrecito, ampolla o en cualquier otro portador o contenedor de dosis única o multidosis apropiado (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso.

Dependiendo de la afección que se va a prevenir o tratar y la ruta de administración, el compuesto activo de la invención se puede administrar como una única dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de forma continua, por ejemplo, usando una infusión de goteo.

En otra realización de la invención, la dosis de administración de la composición, la composición farmacéutica o el medicamento la determina el experto en el arte y se adapta personalmente a cada sujeto y/o la gravedad de la enfermedad.

#### Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

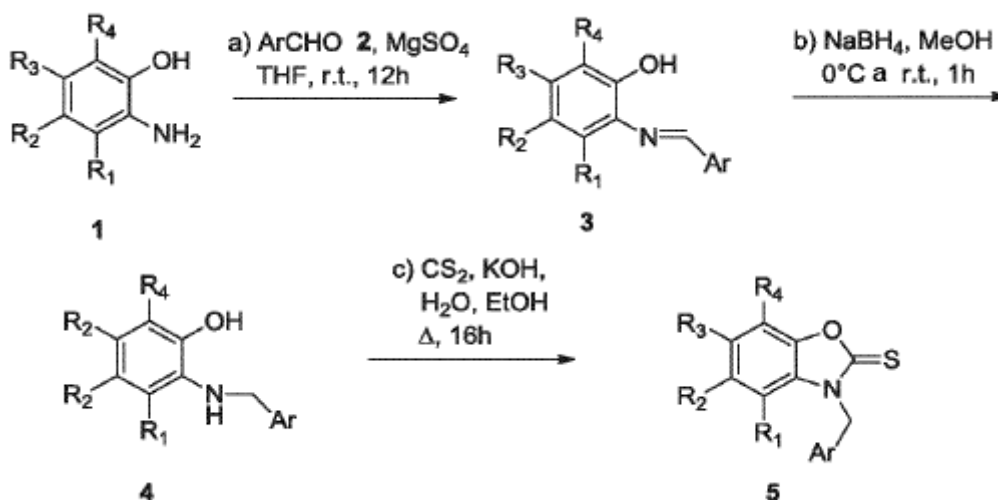
#### I. Ejemplos de química

##### I.1. Material

El tetrahidrofurano se destiló a partir de sodio y benzofenona. El metanol se destiló de virutas de magnesio. La TLC analítica se realizó en placas de vidrio Merck 60 F254 prerrecubiertas y se visualizó por exposición a luz ultravioleta (254 nm) o usando solución de ácido fosfomolibdico al 20% en EtOH o vanilina/ácido sulfúrico/ácido acético en EtOH. Los espectros IR se midieron en un espectrofotómetro Bruker Vector 22 (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ). Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se registraron en  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO-d}_6$  en un Bruker Avance 300 y los desplazamientos químicos se informaron en ppm. Se usan las siguientes abreviaturas para multiplicidad: m (multiplete), s (singlete), br s (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), dd (doblete de doblete), td (triplete de doblete), q (cúadruplo).

##### I.2. Método general de síntesis

Se sintetizaron N-(metil aril)-benzoxazol-2-tionas siguiendo una ruta de síntesis en tres etapas representada en el esquema a continuación.



La síntesis comienza por condensación del derivado de 2-aminofenol 1 con diversos aldehídos 2. La posterior reducción de la imina 3 resultante con borohidruro de sodio, seguido de la ciclación del aminoalcohol 4 resultante con disulfuro de carbono conduce al N-(metil-aril)-benzoxazol-2-tiona 5 con un buen rendimiento general (60-90%). Esta secuencia de tres etapas no requiere purificación de los intermedios 3 y 4. Una purificación final por precipitación de 5 da los compuestos puros.

El derivado de benzaldehído 2 (1 eq.) se añade a una mezcla agitada de derivado de aminofenol 1 (1 eq.) y MgSO<sub>4</sub> anhidra (4 eq.) en THF a temperatura ambiente. Después de 12 h de agitación, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra para dar la imina 3 en bruto, que se usa sin purificación adicional. Se añade borohidruro de sodio (1.3 eq.) en porciones a una solución de la imina 3 en bruto en THF a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentra al vacío. La mezcla de reacción se vuelve a disolver en EtOAc y se lava con H<sub>2</sub>O (x2). Los extractos acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (x2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el aminoalcohol 4 en bruto. Se añadieron KOH (0.5 eq.) y disulfuro de carbono (4 eq.) a una solución del aminoalcohol 4 en bruto en una mezcla de EtOH/H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 h, luego se enfría a 0 °C. Se añade agua para precipitar N-(metil aril)-benzoxazol-2-tiona 5, que se recupera por filtración.

### I.3. Caracterizaciones de productos

Compuesto 1: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 181.0, 157.0, 147.1, 132.0, 129.6, 129.3, 124.7, 124.1, 121.9, 120.8, 110.5, 110.3, 110.1, 55.4, 44.2. Rendimiento: 86%.

Compuesto 2: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 180.9, 147.1, 132.9, 132.2 (2C), 131.4, 129.5 (2C), 125.0, 124.5, 122.5, 110.5, 109.7, 48.8. Rendimiento: 74%.

Compuesto 4: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 181.0, 147.2, 134.5, 132.4, 131.5, 129.2 (2C), 129.1, (2C), 125.0, 124.5, 110.5, 109.7, 48.8. Rendimiento: 72%.

Compuesto 5: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 180.8, 147.2, 146.6, 145.9, 131.6, 127.0, 124.8, 124.3, 119.7, 114.0, 110.8, 110.3, 110.0, 55.9, 49.1. Rendimiento: 75%.

Compuesto 6: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.41-7.38 (m, 2H); 7.34-7.26 (m, 2H); 7.17 (td, 1H); 7.06 (td, 1H); 6.58 (d, 1H); 5.74 (s, 2H).

Compuesto 7: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 179.9; 147.1; 146.5; 142.1; 131.2; 128.6 (2C); 125.3; 124.7; 123.8 (2C); 110.7; 110.4; 47.7. Rendimiento: 70%.

Compuesto 9: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 180.9, 153.6 (2C), 147.1, 138.1, 131.6, 129.5, 124.9, 124.4, 110.4, 109.9, 105.1 (2C), 60.8, 56.2 (2C), 49.7. Rendimiento: 60%.

Compuesto 10: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 181.1; 147.2; 133.1, 133.0; 131.7; 131.3; 129.1; 127.9; 127.8; 126.8; 126.6; 126.5; 125.2; 124.9; 124.4; 110.4; 110.0; 49.8.

Compuesto 11: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 180.8; 153.8; 149.5; 147.1; 137.2; 131.8; 125.0; 124.4; 123.3; 122.7; 110.5; 110.2; 51.2. Rendimiento: 32%.

## ES 2 683 716 T3

- Compuesto 12:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.0, 160.0, 147.1, 135.4, 131.6, 130.0, 124.9, 124.3, 119.9, 113.7, 113.4, 110.3, 109.5, 55.2, 49.4. Rendimiento: 70%.
- Compuesto 13:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43-7.35 (m, 3H); 7.26-7.19 (m, 2H); 7.08-6.96 (m, 3H); 5.40 (s, 2H).
- 5 Compuesto 14:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.62 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.40-7.37 (m, 1H); 7.29-7.20 (m, 2H); 6.97-6.94 (m, 1H); 5.49 (s, 2H).
- Compuesto 15:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.51 (td, 1H); 7.38-7.20 (m, 4H); 7.14-7.07 (m, 3H); 5.50 (s, 2H).
- Compuesto 16:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.0, 162, 9 (d,  $J=246$  Hz); 147.1; 136.2 (d,  $J=7,5$  Hz); 131.4; 130.6 (d,  $J=8,2$  Hz); 125.0; 124.5; 123.3 (d,  $J=2,2$  Hz); 115.5 (d,  $J=21,0$  Hz); 114.7 (d,  $J=22,5$  Hz); 110.5; 109.7; 48.8.
- 10 Compuesto 17:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.9; 147.9; 146.5; 136.7; 134.1; 131.2; 130.3; 125.3; 124.7; 123.0; 122.6; 110.7; 110.4; 47.5. Rendimiento: 75%.
- Compuesto 18:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.3; 147.9; 147.2; 134.2; 131.6; 129.5; 129.0; 127.7; 125.7; 125.3; 124.8; 110.7; 109.5; 46.5. Rendimiento: 75%.
- Compuesto 19:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 180.9; 150.0; 149.2; 147.2; 135.7; 131.3; 129.9; 125.1; 124.6; 123.9; 110.6; 109.5; 46.9. Rendimiento: 78%.
- 15 Compuesto 21:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 180.7, 159.6, 147.2, 131.6, 129.3 (2C), 125.9, 124.9, 124.3, 114.3(2C), 110.4, 110.0, 55.3, 49.1. Rendimiento: 70%.
- Compuesto 22:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.8, 155.0, 146.4, 131.5, 129.1, 128.4, 125.0, 124.3, 120.3, 119.1, 115.3, 110.8, 110.1, 43.9. Rendimiento: 80%.
- 20 Compuesto 23:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.0, 147.2, 135.8, 134.9, 131.4, 130.3, 128.7, 127.7, 125.8, 125.1, 124.5, 110.5, 109.7, 48.8. Rendimiento: 78%.
- Compuesto 24:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.3, 147.2, 132.9, 131.5, 131.3, 129.9, 129.5, 128.4, 127.4, 125.1, 124.5, 110.4, 109.9, 46.6. Rendimiento: 85%.
- Compuesto 25:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.8, 157.6, 146.4, 135.8, 131.3, 129.8, 125.2, 124.5, 118.1, 115.0, 114.1, 110.9, 110.3, 48.3. Rendimiento: 80%.
- 25 Compuesto 26:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.6; 146.5; 136.2; 131.7; 131.3; 127.6; 125.1; 124.4; 121.4; 119.9; 119.2; 111.4; 110.8; 110.2; 101.0; 42.9 Rendimiento: 85%.
- Compuesto 27:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.2; 146.4; 131.1; 125.0; 124.3; 123.7; 118.4; 110.8; 110.1; 108.2; 107.9; 42.5 Rendimiento: 50%.
- 30 Compuesto 29:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.6; 146.4; 135.5; 131.3; 127.6; 126.1; 125.1; 124.9, 124.4; 120.9; 119.8; 111.7; 111.1; 110.7; 101.13; 49.18.
- Compuesto 30:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.7; 146.5; 139.5; 133.6; 131.2; 126.5; 125.9; 125.2; 124.5; 122.7; 120.0; 111.0; 110.6; 110.3; 48.7.
- Compuesto 31:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.8; 146.5; 139.8; 133.4; 132.5; 131.3; 125.2; 124.6; 122.5; 121.1; 120.1; 110.9; 110.3; 109.0; 48.7.
- 35 Compuesto 32:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 180.1; 147.3; 134.2; 131.5; 128.7; 125.2; 125.0; 124.8; 123.9; 122.1; 119.2; 116.2; 111.0; 110.5; 102.6; 49.1.
- Compuesto 33:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 180.1; 150.3; 147.6; 146.7; 139.5; 131.6; 129.7 (2C); 127.1; 125.5; 125.4; 124.8; 123.5; 117.7; 110.8; 110.5; 45.9.
- 40 Compuesto 35:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 168.9; 154.6; 132.4; 130.8; 128.4; 127.8; 122.9; 122.2; 122.1; 119.0; 115.2; 109.7; 109.6; 40.9.
- Compuesto 36:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 168.6; 156.8; 132.2; 130.8; 129.1 (2C); 126.6; 122.9; 122.2; 115.2(2C); 109.9; 109.7; 45.7.
- Compuesto 37:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.7; 146.5; 146.3; 131.2; 128.7; 128.1; 125.2; 124.5; 116.6; 116.3; 115.4; 111.1; 110.3; 45.8.
- 45 Compuesto 38:  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 179.9; 157.6; 144.7; 135.9; 135.0; 131.4; 129.8; 125.1; 119.0; 115.0; 114.0; 110.9; 109.9; 48.1; 20.9 Rendimiento: 86%.

Compuesto 39: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 181.1; 145.4; 135.2; 134.0; 131.7; 129.0 (2C); 128.3; 127.6 (2C); 125.0; 110.2; 109.9; 49.4; 21.5.

Compuesto 41: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 181.2; 156.9; 145.3; 134.9; 132.0; 129.5; 128.9; 124.8; 122.0; 120.8; 110.6; 110.5; 109.7; 55.3; 44.0; 21.5.

5 Compuesto 42: <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 179.5; 157.6; 146.6; 135.8; 134.6; 129.7; 129.1; 125.8; 118.1; 114.9; 114.1; 110.5 (2C); 48.2; 20.8.

II. Ejemplos de biología:

II.1. Ensayo de tautomerasa MIF usando 4-hidroxifenilpiruvato (4-HPP)

Método

10 La actividad de la tautomerasa se evaluó usando 4-hidroxifenilpiruvato (4-HPP) como sustrato. Se disolvió 4-HPP en acetato de amonio 50 mM a pH 6.0, se dejó equilibrar a temperatura ambiente y se almacenó a -20 °C. 300 ng/mL de MIF humano recombinante (rhMIF; RayBiotech, Le Perray en Yvelines, Francia) y los compuestos probados se preincubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. La actividad de la tautomerasa se evaluó a temperatura ambiente, añadiendo 4-HPP a una placa de 96 pocillos que contenía 0.435 M de ácido bórico a pH 6.2 y rhMIF con o sin compuestos de prueba (control positivo) y midiendo el aumento de la absorbancia a 320 nm durante 10 - 360s

15 usando los lectores de placas Multilabel EnVision™ 2103 (PerkinElmer, Villebon-sur-Yvette, Francia). Los compuestos se probaron a 1 nM. El ensayo se repitió 3 veces de forma independiente.

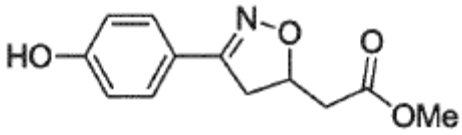
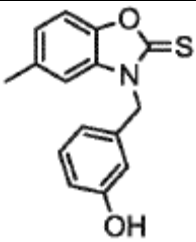
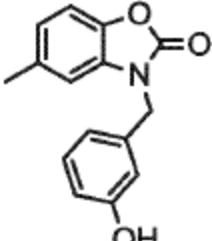
Compuestos probados

20 Los compuestos 38, 39 y 41 de la presente invención se ensayaron y se compararon con sus isómeros "C=O" respectivos 38-O, 39-O y 41-O. Los resultados también se comparan con el inhibidor prototipo del MIF ISO-1.

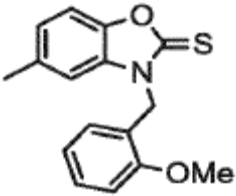
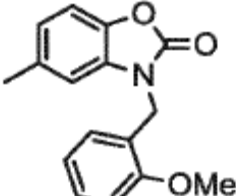
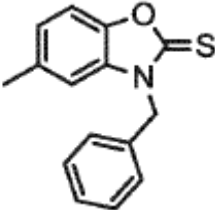
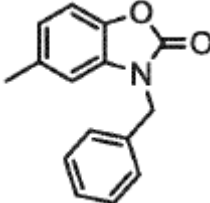
Resultados

Los resultados se presentan en la tabla 2 a continuación y representan el porcentaje de inhibición de la actividad de tautomerasa del MIF en comparación con el control positivo con MIF humano recombinante solo.

Tabla 2: Eficacias sobre la actividad de tautomerasa usando 4-hidroxifenilpiruvato (4-HPP)

compuesto probado		inhibición de la actividad tautomerasa (%)
Comp n°	Estructura	
ISO-1		21
38		41
38-O		29



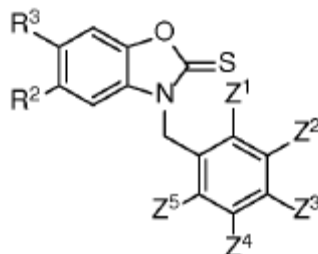
41		36
41-O		31
39		35
39-O		12

El compuesto probado de la invención muestra un buen efecto inhibitor contra la actividad de la tautomerasa de MIF en comparación con sus análogos de benzoxazol-2-ona correspondientes.

5 Los compuestos probados de la invención presentan un efecto inhibitor más alto o similar contra la actividad de tautomerasa de MIF en comparación con el inhibidor de MIF prototípico ISO-1.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ib:



y enantiómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en los que:

- 5  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, amino, halo, nitro, ciano, ácido carboxílico, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo, alcoxi, acilo C1-C8, haloalquilo, preferiblemente  $R^2$  y  $R^3$  representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o  $CF_3$ ;
- 10  $Z^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con  $Z^2$  un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente  $Z^1$  representa H, F, Cl, Br,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , OH, OMe,  $CH_3$  o  $CF_3$ ;
- 15  $Z^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con  $Z^1$  o  $Z^3$  un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente  $Z^2$  representa H, F, Cl, Br,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , OH, OMe,  $CH_3$  o  $CF_3$ ;
- 20  $Z^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con  $Z^2$  o  $Z^4$  un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente  $Z^3$  representa H, F, Cl, Br,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , OH, OMe,  $CH_3$  o  $CF_3$ ;
- 25  $Z^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con  $Z^3$  o  $Z^5$  un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente  $Z^4$  representa H, F, Cl, Br,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , OH, OMe,  $CH_3$  o  $CF_3$ ;
- 30  $Z^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de halo, hidroxilo, nitro, amino, amido, carbamato, carbamida, sulfonamida, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, 4-amino-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-hidroxitiofén-2-il-metanona, o forman con  $Z^4$  un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo, un anillo de cicloalquilo o un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo; preferiblemente  $Z^5$  representa H, F, Cl, Br,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , OH, OMe,  $CH_3$  o  $CF_3$ ;

siempre que ese compuesto de fórmula Ib no sea:

- 40 3-bencilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-(dimetilamino)bencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(2,4-dimetoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxi-bencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(5-(tert-butil)-4-hidroxi-2-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;

- 3-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-(tert-butil)-2-hidroxi-5-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-alil-4-hidroxi-5-metilbencil)benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-hidroxi-3,5-diisopropilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 5 3-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1"-terfenil]-5'-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-(tert-butil)-4-hidroxi-5-metilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-hidroxi-2,3,5-trimetilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3,5-di-tert-butil-2-hidroxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 10 3-(2-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-((4'-hidroxi-[1,1':3',1"-terfenil]-5'-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona.  
 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> representa H.  
 3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, seleccionado de:
- 3-(2-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 15 3-(4-bromobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-clorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-hidroxi-4-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(2,6-diclorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-nitrobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 20 3-(2,4,6-trimetoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(naftalen-2-ilmetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-fluorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-(trifluorometil)bencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 25 3-(2-fluorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-fluorobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-nitrobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(2-nitrobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(4-metoxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 30 3-(2-hidroxibencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-clorobencil)benzo [d] oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(2-clorobencil)benzo [d] oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-(3-hidroxibencil)benzo [d] oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-((1H-indol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;
- 35 3-((1H-indazol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;  
 3-((1H-indazol-5-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;

3-((1H-indol-6-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;

3-(2-aminobencil)benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;

3-(3-hidroxi-bencil)-5-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;

3-bencil-5-metilbenzo [d] oxazol-2(3H)-tiona;

5 3-(2-metoxibencil)-5-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona;

3-(3-hidroxi-bencil)-6-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona.

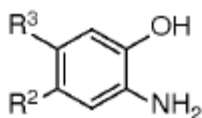
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5. Medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones relacionadas con MIF seleccionadas de inflamación aguda, inflamación crónica, inflamación granulomatosa, inflamación fibrinosa, inflamación purulenta, inflamación serosa, inflamación ulcerativa, inflamación sistémica, sepsis, acné vulgar, asma, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, artritis reumatoide, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, vasculitis, cistitis intersticial, miopatías inflamatorias, esclerosis sistémica e incluyen dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola y sinovitis aguda, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, neurotrauma/lesión de cabeza cerrada, aterosclerosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, meningitis, silicosis, reestenosis de una arteria coronaria aterosclerótica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, vasculopatía de aloinjerto cardíaco, reestenosis, lesión por reperfusión cardíaca, lesión por reperfusión cerebral y renal, insuficiencia renal crónica, trombosis, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, degeneración muscular, infección por rinovirus, enfermedad peroral, tal como gingivitis y periodontitis, eczema, dermatitis por contacto, psoriasis y conjuntivitis; angiogénesis, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, cáncer de huesos, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, hígado, páncreas, nervio, cerebro, cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículos, vejiga, riñón, mama, no melanoma, cáncer de piel, teratoma, rabdomiosarcoma, glioma, enfermedad ósea metastásica y otras formas de metástasis.

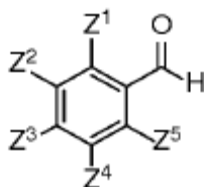
30 7. Proceso de fabricación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (i):



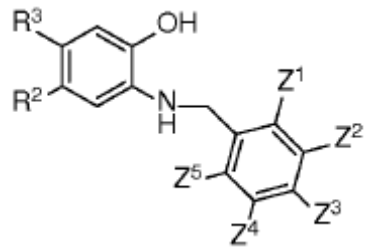
en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

35 con un compuesto de fórmula (ii):



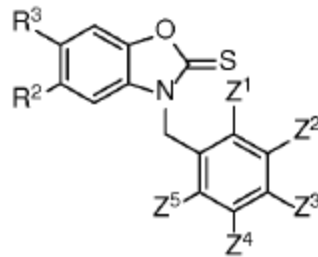
en la que Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

para obtener un compuesto de fórmula (iv):



en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (iv) con disulfuro de carbono para obtener un compuesto de fórmula Ib:



5

en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1.