

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 395**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 235/24 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07D 235/30 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077754**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096388**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13811246 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2935244**

54 Título: **Derivados de bencimidazol novedosos como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

21.12.2012 GB 201223265

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

02.11.2018

73 Titular/es:

**SELVITA S.A. (100.0%)
ul. Bobrzynskiego 14
30 348 Krakow, PL**

72 Inventor/es:

**CZARDYBON, WOJCIECH;
BRZÓZKA, KRZYSZTOF;
GALEZOWSKI, MICHAL;
WINDAK, RENATA;
MILIK, MARIUSZ;
ZAWADZKA, MAGDALENA;
GUZIK, PAWEŁ;
WINCZA, EWELINA;
PROKOP, MARTA;
WIKLIK, KATARZYNA;
SABINIARZ, ALEKSANDRA;
CHOŁODY, WIESŁAW MAREK;
HORVATH, RAYMOND y
RZYMSKI, TOMASZ**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

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

ES 2 688 395 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de bencimidazol novedosos como inhibidores de cinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de bencimidazol novedosos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales derivados son inhibidores potentes de determinadas serina/treonina y tirosina cinasas y en particular de las cinasas PIM1-3 y DYRK1A. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados, en las que las composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la cinasa PIM1-3 y la cinasa DYRK1A tales como cánceres (en particular leucemias, linfomas y tumores sólidos), enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y trastornos neurodegenerativos.

15 **Antecedentes de la invención**

Las cinasas son enzimas que modifican a otras proteínas añadiéndolas químicamente grupos fosfato (un proceso denominado fosforilación). La fosforilación de las proteínas seleccionadas como diana da como resultado un cambio funcional en su actividad, pero también puede modificar la asociación con otras proteínas, el transporte y la ubicación subcelular. Se estima que hasta el 30% de todas las proteínas pueden modificarse por cinasas. Por este motivo, las cinasas son reguladores clave de la mayoría de las rutas celulares, especialmente de las implicadas en la transducción de señales. Las cinasas son actualmente una de las dianas de fármacos más interesantes e investigadas más ampliamente. Entre la nuevas dianas de cinasas para inhibición terapéutica buscadas actualmente, las cinasa PIM son una de las dianas moleculares emergentes más interesantes. La familia PIM de serina-treonina cinasas está compuesta por tres proteínas altamente homólogas PIM-1, 2 y 3 que desempeñan un papel importante en la señalización intracelular y contribuyen a rutas implicadas en la supervivencia celular, la inflamación, el movimiento celular y la respuesta al estrés (para revisiones recientes, véase Blanco-Aparicio *Biochem Pharmacol.* 5 de octubre de 2012, Nawijn, *Nat Rev Cancer.* Enero de 2011; 11(1):23-34).

Con respecto a los mecanismos moleculares de la implicación de PIM-1 en la transformación oncogénica y el desarrollo de cáncer, pueden señalarse varios procesos que se regulan por la cinasa PIM-1 como la estimulación de la progresión del ciclo celular, coactivación de la ruta de mTOR, inhibición de la apoptosis, coactivación transcripcional de c-Myc, estimulación de la resistencia a fármacos y la migración celular y metástasis. Se ha notificado la sobreexpresión de cinasas PIM en una variedad de tipos de cáncer, que van desde tumores malignos hematopoyéticos tales como linfoma difuso de células B, leucemia linfocítica crónica y leucemia mielógena aguda hasta tumores sólidos tales como cáncer de próstata y pancreático. La adquisición de mutaciones en el gen *PIM-1* puede ser uno de los mecanismos moleculares implicados en la transformación histológica del linfoma folicular (FL) y la leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL) para dar linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) (Rossi *et al.*, *Haematologica*, 2006, vol 91, n.º 10, págs. 1405-9). También se han detectado mutaciones del gen *PIM-1* en casos de linfoma no Hodgking asociado con SIDA (Gaidano *et al.*, *blood*, 2003, vol 102, n.º 5, págs. 1833-1841), pacientes de NHL de células B infectados por VHC (Libra *et al.*, *J. Pathology*, 2005, vol 206, Iss 1, págs. 87-91), linfomas del sistema nervioso central (PCNSL) (Montesinos-Rongen *et al.*, *Blood*, 1 de marzo de 2004, vol. 103, n.º 5 1869-1875), casos extranodales de DLBCL y linfoma de células B de zona marginal cutáneo primario (PCMZL) (Deutsch *et al.*, *J Invest Dermatol.* Febrero de 2009; 129(2):476-9; Deutsch *et al.*, *Blood*, 15 de abril de 2007, vol. 109, n.º 8 3500-3504), linfoma de células B grandes mediastínico primario (PMLBCL) (Martelli *et al.*, *Crit Rev Oncol Hematol.* Diciembre de 2008; 68(3):256-63.). La cinasa PIM-1 está regulada por incremento en células B infectadas por el virus de Epstein Barr donde potencia la actividad transcripcional de la proteína EBNA2, esencial para la transformación de crecimiento y la inmortalización de células B infectadas. Este mecanismo de acción de las cinasas PIM-1 puede predisponer a la célula B inmortalizada a experimentar transformación maligna (Rainio *et al.*, *Virology.* 15 de marzo de 2005; 333(2):201-6.).

PIM-1 parece desempeñar también un papel crucial en el desarrollo de leucemias mieloides agudas (AML). Varios informes señalaron un papel de la cinasa PIM-1 en la señalización posterior de la cinasa FLT3 (tirosina cinasa 3 similar a Fms). Las mutaciones por duplicación interna en tándem (ITD) que se activan constitutivamente de la tirosina cinasa receptora FLT3 desempeñan un papel importante en la leucemogénesis, y su presencia está asociada con un mal pronóstico en AML. La señalización constitutiva de FLT3 regula por incremento los niveles de PIM-1 en células de leucemia y el dominio yuxtamembrana de FLT3 es un dominio crítico requerido para esta regulación por incremento (Kim *et al.*, *Blood.* 15 de febrero de 2005; 105(4):1759-67; Vu *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.* 5 de junio de 2009; 383(3):308-13). Resulta interesante que esta señalización posterior sea independiente de la señalización de STAT5, Akt y MAPK. La regulación por incremento de la cinasa PIM-1 contribuye a las rutas proliferativas y antiapoptóticas inducidas por la señalización de FLT3, y el principal mecanismo de acción antiapoptótico es la fosforilación de Bad dependiente de PIM-1 (Kim *et al.*, *Br J Haematol.* Septiembre de 2006; 134(5):500-9). De manera similar a FLT3, la cinasa PIM-1 también se regula por incremento por la proteína de fusión Bcr-Abl, una causa principal

de la leucemia mielógena crónica. Una interacción mediada por SH3 /SH2 de la cinasa Bcr/Abl con la cinasa Hck (cinasa de células hematopoyéticas) conduce a la activación de Hck y a la fosforilación de STAT5B en el residuo de Tyr699 crítico. STAT5B activada estimula la expresión de efectores posteriores como la cinasa PIM-1 y la proteína A1, factores clave esenciales para la transformación *in vitro* y la leucemogénesis *in vivo* mediada por Bcr/Abl. (Klejman *et al.*, EMBO J. 1 de noviembre de 2002; 21(21):5766-74; Nieborowska-Skorska *et al.*, Blood. 15 de junio de 2002; 99(12):4531-9). Mientras que la inhibición de PIM-1 parece no ser suficiente para superar la transformación mediada por Bcr/Abl en células cancerosas, un elegante estudio realizado por Adam *et al.*, demostró que PIM-1 y PIM-2 desempeñan aquí papeles redundantes y que la selección como diana simultánea de las dos cinasas puede ser una alternativa terapéutica interesante para superar la resistencia frente a inhibidores de tirosina cinasa de molécula pequeña (Nosaka y Kitamura, Exp Hematol. Julio de 2002; 30(7):697-702; Adam *et al.*, Cancer Res. 1 de abril 2006; 66(7):3828-35.). La implicación de la cinasa PIM-1 en el desarrollo del cáncer de próstata se ha estudiado ampliamente a lo largo de los últimos años y se han proporcionado varios ejemplos de importancia clínica y fundamento para la indicación terapéutica. Ya en 2001, en un examen de microalineamientos, se demostró que la expresión de PIM-1 estaba correlacionada con el desenlace clínico de la enfermedad y se sugirió que era un marcador mejor que la prueba de diagnóstico convencional para los niveles de PSA en suero (Dhanasekaran *et al.*, Nature. 23 de agosto de 2001; 412(6849):822-6). Esto se confirmó adicionalmente en estudios realizados por otros grupos (Cibull *et al.*, J Clin Pathol. Marzo de 2006; 59(3):285-8; Xu *et al.*, J Surg Oncol. 15 de diciembre de 2005; 92(4):326-30; Thompson *et al.*, Lab Invest. Septiembre de 2003; 83(9):1301-9.; Valdman *et al.*, Prostate. 1 de septiembre de 2004; 60(4):367-71). La sobreexpresión de PIM-1 en células de cáncer de próstata humanas induce inestabilidad genómica alterando el punto de control del huso mitótico, la amplificación del centrosoma, la agregación errónea del cromosoma y la poliploidía. Cuando la cinasa PIM-1 se sobreexpresa en células humanas inmortalizadas, no tumorigénicas, estas células se convierten en tumorigénicas (Roh *et al.*, PLoS One. 2 de julio de 2008; 3(7):e2572; Roh *et al.*, Cancer Res. 1 de diciembre de 2003; 63(23):8079-84). Un hallazgo muy interesante realizado por Zemskova y colaboradores respalda adicionalmente el uso de inhibidores de cinasa PIM-1 en el tratamiento del cáncer de próstata. Sorprendentemente, el tratamiento de células de cáncer de próstata con docetaxel, un tratamiento de referencia, induce la fosforilación de STAT3 y la regulación transcripcional por incremento del gen *PIM-1*. La expresión de la cinasa PIM-1 fue crucial para la supervivencia de estas células tras el tratamiento con docetaxel, tal como se muestra mediante experimentos de silenciamiento e inhibidores. Estos datos apoyan someter a prueba adicionalmente inhibidores de cinasa de molécula pequeña, novedosos en terapias de combinación con pacientes con resistencia a docetaxel (Zemskova *et al.*, J Biol Chem. 25 de julio de 2008; 283(30):20635-44). En un amplio estudio realizado por Beier *et al.*, el experimento de inmunohistoquímica realizado en células comparado con tejido no neoplásico mostró la sobreexpresión de la proteína PIM-1 en el 98% (41/42) de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) invasivos. Este estudio se repitió usando tumores primarios y biopsias de metástasis que muestran una correlación casi significativa de la expresión de PIM-1 con tumor histológico, subrayando el papel de PIM-1 en el desarrollo de HNSCC (Beier *et al.*, Int J Oncol. Junio de 2007; 30(6):1381-7).

PIM-2 es un segundo miembro de la familia de la cinasa PIM. Funcionalmente, se ha observado que PIM-2 se solapa con la ruta de Akt/mTOR, pero se regula independientemente. Tanto la cinasa PIM-2 como Akt1 regulan la transcripción dependiente de NFκB por la fosforilación de la cinasa Cot (Kane *et al.*, Mol Cell Biol. Agosto de 2002 Aug; 22(16):5962-74; Hammerman *et al.*, Cancer Res. 15 de noviembre de 2004; 64(22):8341-8). Se ha indicado que la expresión de PIM-2 mantiene altos niveles de actividad de NF-κB y se requiere la activación de NF-κB por PIM-2 para su función antiapoptótica. Además, los datos han sugerido que puede producirse la activación dependiente de Cot de NFκB por medio de la inducción transcripcional de PIM-2 en lugar de ser un resultado directo de una cascada de cinasa iniciada por receptor. Varios informes mostraron que PIM-2 puede sustituir o actuar conjuntamente en cierto grado con PIM-1 en la activación de la tumorigénesis. Dado que ambas cinasas comparten algunas de las dianas, como la proteína Bad, actúan ambas como cinasas que promueven la supervivencia impidiendo la inducción de apoptosis (Yan *et al.*, J Biol Chem. 14 de noviembre de 2003; 278(46):45358-67; Aho *et al.*, FEBS Lett. 30 de julio de 2004; 571(1-3):43-9). Dado que tanto PIM-1 como 2 se inducen transcripcionalmente por señalización anterior 5' (como señalización por FLT3 o Bcr-Abl), pueden actuar conjuntamente y son esenciales en la transformación neoplásica de células B por el oncogén v-Abl (Chen *et al.*, Blood. 1 de febrero de 2008; 111(3):1677-85). De manera similar a PIM-1, la coexpresión de PIM-2 y el transgén c-Myc induce la transformación maligna (Allen *et al.*, Oncogene. 4 de septiembre de 1997; 15(10):1133-41). Además, el efecto sobre la inhibición del ciclo celular tanto para PIM-1 como para PIM-2 parece sinergizar en la aceleración de la proliferación celular y la progresión del ciclo celular tal como se muestra en la bibliografía, aunque el mecanismo molecular de la regulación del ciclo celular sólo se describe en detalle para la cinasa PIM-1 (Dai *et al.*, Prostate. 1 de noviembre de 2005; 65(3):276-86; Chen *et al.*, Mol Cancer Res. Agosto de 2005; 3(8):443-51) Sin embargo, también parece haber diferencias entre las dos cinasas. Aunque publicaciones recientes sobre la hipoxia señalan su papel emergente en la formación de tumores sólidos y quimiorresistencia, no se conocen informes similares para la cinasa PIM-2 y es necesario investigar este papel. Por otra parte, en la publicación de Tamburini, se realiza un énfasis especial en el papel de PIM-2 en la fosforilación del factor de transcripción crucial 4EBP1 (en la serina S65) (Tamburini *et al.*, Blood. 20 de agosto de 2009; 114(8):1618-27). Tal como se muestra en esta publicación, la expresión de PIM-1 en muestras clínicas no se correlacionó con el

hallazgo anterior, proporcionando una prueba para el papel no solapante de PIM-1 y PIM-2 en la regulación de la fosforilación de 4EBP1, la regulación de la síntesis de proteínas y la estimulación de la transformación neoplásica. Fox y sus colaboradores ya notificaron hallazgos similares, recalcando un papel crucial de la cinasa PIM-2 en el control de la traducción independientemente de la ruta de Akt/mTOR y señalando la inhibición de la cinasa PIM-1 como opción atractiva para el desarrollo de nuevas terapias, especialmente en la leucemia mielógena aguda (Fox *et al.*, Genes Dev. 1 de agosto de 2003; 17(15):1841-54).

De manera similar a PIM-1, se ha documentado la sobreexpresión de PIM-2 en varios tipos de tumores humanos. Uno de los informes distintivos es la implicación de PIM-2 en la tumorigénesis del carcinoma hepatocelular (HCC) (Gong *et al.*, J Surg Res. 1 de mayo de 2009; 153(1):17-22). Se investigó la expresión del gen de PIM-2 y sus niveles de proteína en tejidos de cáncer de hígado humano y células HepG2 (línea celular de carcinoma de hígado hepatocelular humano). En ambos casos, la expresión del gen y la proteína PIM-2 fue mayor que en la línea celular de hígado inmortalizada L02, lo que indica su papel en un biomarcador tumoral. Experimentos adicionales indicaron que la expresión de PIM-2 y su actividad cinasa son dependientes de IL-3; sin embargo, su papel en la inhibición apoptótica es independiente de IL-3. También se encontró que la protección frente a la apoptosis realizada por PIM-2 es dependiente de glucosa, por lo que las células hepáticas que crecen *in vivo*, rodeadas por una alta concentración de glucosa y factores de crecimiento, tienen condiciones favorables para expresar PIM-2, sin embargo PIM-2 no pudo impedir la apoptosis tras la privación de glucosa. Por tanto, una vez sobreexpresada en células hepáticas, PIM-2 puede ser un factor importante en la tumorigénesis.

PIM-3 es el tercer miembro de la familia de cinasas PIM. De manera similar a PIM-2 y PIM-1, PIM-3 actúa promoviendo la supervivencia impidiendo la apoptosis mediante la fosforilación de Bad. Sin embargo, a diferencia de PIM-1/2, PIM-3 parece ser menos específica al residuo de Ser112, fosforilando preferiblemente Ser136, Ser155 y Ser170 (Macdonald *et al.*, BMC Cell Biol. 10 de enero de 2006; 7:1). PIM-3 fue la cinasa más eficaz en la fosforilación del residuo Ser136, que parece ser crucial para las etapas de fosforilación posteriores y la interacción con la proteína Bcl-XL anti-apoptótica. Por tanto, se encontró que la fosforilación por PIM de Bad promueve la unión 14-3-3 y la inhibición de la unión de Bcl-XL. De manera similar a PIM-1, PIM-3 también parece estar implicada en promover la formación de vasos y la angiogénesis (Zippo *et al.*, Blood. 15 de junio de 2004; 103(12):4536-44; Zhang *et al.*, J Cell Physiol. Julio de 2009; 220(1):82-90). La angiogénesis es un proceso fisiológico que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos ya existentes. Esta característica desempeña un papel significativo en la tumorigénesis porque la angiogénesis habitualmente precede a la metástasis. Aunque es un proceso normal en el crecimiento y el desarrollo, también es una etapa fundamental en la transición de tumores desde un estado inactivo hasta uno maligno. Se encontró que PIM-3 se expresa en gran cantidad tanto a nivel del ARNm como de proteínas en células endoteliales y la proteína se localiza conjuntamente en la cinasa focal (FAK) de lamelipodios celulares, una cinasa implicada en los procesos de diseminación y adhesión celulares. FAK normalmente se ubica en estructuras conocidas como adhesiones focales; son estructuras de múltiples proteínas que unen la matriz extracelular al citoesqueleto citoplasmático. Se recluta como participante en la dinámica de adhesión focal entre células y desempeña un papel en la movilidad y la supervivencia celular. FAK también tiene actividad tirosina cinasa y originalmente se identifica como sustrato para la proteína oncogénica. Tras el tratamiento con citocalasina D que altera los microfilamentos de actina, PIM-3 se dispersó de los lamelipodios, lo que sugiere una fuerte interacción de PIM-3 con el citoesqueleto. Además el silenciamiento de PIM-3 mediante ARNi tuvo efectos significativos sobre la migración, proliferación y formación de brotes de células endoteliales. A la luz de este hallazgo, la cinasa PIM-3 parece ser una diana nueva y prometedora para inhibidores novedosos de la angiogénesis.

Se ha observado la sobreexpresión de PIM-3 en varios cánceres humanos, principalmente en tumores sólidos como los cánceres gastrointestinal, de colon o de hígado donde la expresión de PIM-3 también parece ser un marcador de mal pronóstico, sin embargo su papel en el desarrollo de adenocarcinoma pancreático se ha estudiado en más detalle (Popivanova *et al.*, Cancer Sci. Marzo de 2007; 98(3):321-8; Zheng *et al.*, J Cancer Res Clin Oncol. Abril de 2008; 134(4):481-8). Se encontró que PIM-3 se expresa en lesiones malignas del páncreas pero no en tejido pancreático normal (Li *et al.*, Cancer Res. 1 de julio de 2006; 66(13):6741-7). En línea con este hallazgo, el ARNm y la proteína de PIM-3 se expresaron constitutivamente en todas las líneas celulares de cáncer pancreático humano examinadas. El silenciamiento de los niveles de ARNm de *PIM-1* dio como resultado apoptosis de las células, lo que demuestra el papel esencial de PIM-3 en la inhibición de la apoptosis en líneas celulares de cáncer pancreático. Experimentos adicionales demostraron que la expresión de PIM-3 en líneas celulares pancreáticas está controlada por la unión de la proteína Ets-1 a la región flanqueante en 5' del gen *PIM-3* humano entre las pb -249 y -183 (Li *et al.*, Cancer Sci. Marzo de 2009; 100(3):396-404). La sobreexpresión del factor de transcripción de Ets-1 pudo estimular la transcripción y la traducción de la cinasa PIM-3. Estas observaciones indican que el factor de transcripción Ets-1 puede inducir la expresión aberrante de PIM-3 e impedir posteriormente la apoptosis en células de cáncer pancreático humano. Pese al hecho de que PIM-3 es una cinasa de papel emergente en el desarrollo del cáncer, los resultados anteriores presentados implican los papeles importantes y diversificados que puede desempeñar PIM-3 en la tumorigénesis y proporcionan un fundamento para el desarrollo adicional de inhibidores de PIM-3 para el tratamiento del cáncer.

La cinasa DYRK1A/MNB es un miembro de la familia de cinasas reguladas por la fosforilación de tirosina de doble (DYRK), que cataliza la fosforilación de residuos de serina y treonina en sus sustratos, así como la autofosforilación en un residuo de tirosina en el bucle de activación (Himpel *et al.* Biochem J. 1 de noviembre de 2001; 359(Pt 3):497-505, Kentrup *et al.* J Biol Chem. 16 de febrero de 1996; 271(7):3488-95). DYRK1A desempeña papeles diferentes durante el desarrollo, con un papel importante en el control del crecimiento del cerebro a través de la proliferación y neurogénesis neuronales (Becker FEBS J. Enero de 2011; 278(2):222, Tejedor FEBS J. Enero de 2011; 278(2):223-35). Niveles superiores a los normales de DYRK1A están asociados con la patología de enfermedades neurodegenerativas. En especial, la sobreexpresión de Dyrk1A asociada con la trisomía del 21 se ha implicado en algunas alteraciones neurobiológicas del síndrome de Down, tal como el retraso mental (Park Cell Mol Life Sci. Octubre de 2009; 66(20):3235-40). Además de su papel en el desarrollo, está reconociéndose cada vez más que la sobreexpresión de DYRK1A en el adulto puede contribuir a deficiencias cognitivas y a la degeneración de tipo Alzheimer en el síndrome de Down (Wegiel FEBS J. Enero de 2011; 278(2):236-45). La fosforilación potenciada de proteínas implicada en el transporte de vesículas (dinamina, anfifisina, sinaptojanina) podría contribuir a la desregulación sináptica observada en ratones que sobreexpresan DYRK1A (Murakami J Biol Chem. 18 de agosto de 2006; 281(33):23712-24, Adayev Biochem Biophys Res Commun. 29 de diciembre de 2006; 351(4):1060-5, Xie PLoS One. 2012; 7(4):e34845). Además, la sobreexpresión de DYRK1A produce hiperfosforilación de la proteína tau asociada con microtúbulos y la posterior formación de ovillos neurofibrilares, uno de los sellos distintivos patológicos principales de la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil (Wegiel FEBS J. Enero de 2011; 278(2):236-45). También se han identificado otros sustratos de DYRK1A como componentes de agregados de proteínas que son los sellos distintivos de enfermedades neurodegenerativas, tales como las placas amiloides en la enfermedad de Alzheimer y los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy (Kim J Biol Chem. 3 de noviembre de 2006; 281(44):33250-7). Dyrk1 fosforila la proteína tau asociada con microtúbulos humanos en Thr212 *in vitro*, un residuo que se fosforila en la tau fetal y que se hiperfosforila en la enfermedad de Alzheimer (AD) y en taupatías, incluyendo la enfermedad de Pick (Ferrer Neurobiol Dis. Noviembre de 2005; 20(2):392-400). Recientemente se demostró que el polimorfismo de DYRK1A altera el riesgo de desarrollar una demencia asociada con alfa-sinucleína (Jones Neurodegener Dis. 2012; 10(1-4):229-31). La expresión de Dyrk1A está elevada en cerebros con AD, cuando se compara con cerebros humanos no enfermos (Ferrer Neurobiol Dis. Noviembre de 2005; 20(2):392-400; Kimura Hum Mol Genet. 1 de enero de 2007; 16(1):15-23). Edward B. Skibo *et al.* (Journal of Medicinal Chemistry vol 37. N.º 1, 1994 78-92) dan a conocer agentes de escisión de ADN basados en bencimidazol.

El documento FR 1 469 504 da a conocer un derivado de bencimidazol como controles de plagas.

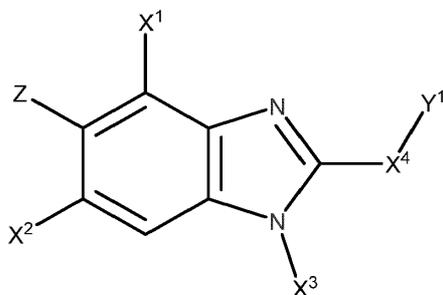
El documento WO 99/16755 A1 da a conocer inhibidores de tirosina cinasa de fórmula (I) útiles para el tratamiento del cáncer.

El documento WO 03/020698 da a conocer inhibidores de tirosina cinasa basados en bencimidazol útiles en el tratamiento del cáncer.

Objetos y sumario de la invención

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente *entre otras cosas* que los compuestos de fórmula (I) según se definen en el presente documento muestran una actividad inhibitora fuerte frente a PIM1-3- y DYRK-cinasas.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



50

(I)

en la que

X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo y -C(=O)OT⁴;

Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

X³ es isopropilo o etilo;

5

X⁴ o bien está ausente o bien se selecciona de -NR⁴- y -N(R⁴)(CH₂)-;

R⁴ se selecciona de H y -alquilo C₁₋₆;

10 Y¹ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ y un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X⁴ es -NR⁴- o -N(R⁴)(CH₂)-, en el que dicho -alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³), oxo y -alquilo C₁₋₃, en el que dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OT⁷, -N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 6 miembros;

20 T¹, T² y T³ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁷, -S(=O)₂OT⁸ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);

25 T⁴ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁸, -S(=O)₂OT⁷ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);

30 T⁵, T⁶ y T⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; y

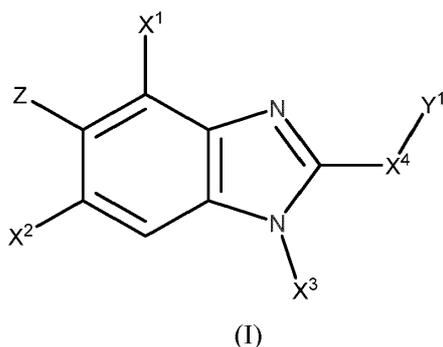
35 T⁸ se selecciona de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

Realizaciones preferidas de los compuestos de la invención son según se definen en las reivindicaciones 2 a 8.

40 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso como un medicamento, en el que la composición comprende un compuesto de fórmula (I):



en la que

45

X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo y -C(=O)OT⁴;

Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

50 X³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -S(=O)₂N(T²)(T³), y en el que dichos -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆ y -alquino C₂₋₆ están

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -S(=O)₂N(T²)(T³);

X⁴ o bien está ausente o bien se selecciona de -NR⁴- y -N(R⁴)(CH₂)-;

R⁴ se selecciona de H y -alquilo C₁₋₆;

10

Y¹ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ y un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X⁴ es -NR⁴- o -N(R⁴)(CH₂)-, en el que dicho -alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³), oxo y -alquilo C₁₋₃, en el que dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OT⁷, -N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 6 miembros;

20

T¹, T² y T³ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁷, -S(=O)₂OT⁸ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);

25

T⁴ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁸, -S(=O)₂OT⁷ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);

30

T⁵, T⁶ y T⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; y

T⁸ se selecciona de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano;

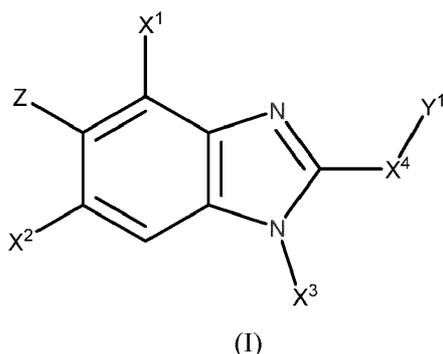
35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realizaciones preferidas de los compuestos para su uso según la presente invención se definen en las reivindicaciones 10 y 11.

40

La presente solicitud da a conocer también un compuesto de fórmula (I):



45

en la que

X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, -C(=O)T¹, -C(=O)OT⁴ y -S(=O)₂T⁴;

50

Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -alquilo C₁₋₃ y trifluorometilo, con la condición de que Z y X² no sean ambos -alquilo C₁₋₃; X³ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -alquino C₁₋₆ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -

- S(=O)₂N(T²)(T³), y en el que dichos -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆ y -alquino C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -S(=O)₂N(T²)(T³);
- 5 X⁴ o bien está ausente o bien se selecciona de -NR⁴- y -N(R⁴)(CH₂)₂;
- 10 R⁴ se selecciona de H y -alquilo C₁₋₆;
- Y¹ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ y un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X⁴ es -NR⁴- o -N(R⁴)(CH₂)₂-, en el que dicho -alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³), oxo y -alquilo C₁₋₃, en el que dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OT⁷, -N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 6 miembros;
- 15
- 20 T¹, T² y T³ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁷, -S(=O)₂OT⁸ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);
- 25 T⁴ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁸, -S(=O)₂OT⁷ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);
- 30 T⁵, T⁶ y T⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; y
- T⁸ se selecciona de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En una realización preferida de la divulgación, X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, metilo y trifluorometilo. En una realización incluso más preferida, X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano y trifluorometilo. Se prefiere particularmente que X¹ es nitro.
- 40 En otra realización preferida de la divulgación, Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, metilo y trifluorometilo, con la condición de que Z y X² no sean ambos metilo.
- En otra realización preferida de la divulgación, Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I y trifluorometilo.
- 45 Según la presente invención, Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I. En una realización preferida, Z y X² son cada uno Br.
- Con respecto a la definición de X³, puede preferirse que dicho carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros según se define para X³ se seleccione del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piperazina, morfolina y tiomorfolina.
- 50 En aún otra realización preferida, X³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₂₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -S(=O)₂N(T²)(T³), y en el que dichos -alquilo C₂₋₆, -alqueno C₂₋₆ y -alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -S(=O)₂N(T²)(T³). Se prefiere particularmente que X³ se selecciona de -alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -
- 55
- 60
- 65

$S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. En una realización incluso más preferida, X^3 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, en el que dicho etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-ST^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$.

5

En todavía otra realización preferida, X^3 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alquino C_{1-6} , en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} y -alquino C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. Se prefiere particularmente que X^3 se selecciona del grupo que consiste en H y $-C_{1-4}$ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. En una realización incluso más preferida, X^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, en el que dicho metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-ST^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$.

10

15

En aún otra realización preferida, X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alquino C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, y en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} y -alquino C_{1-6} están sustituidos con un carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. Se prefiere particularmente que X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-3} y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, y en el que dicho -alquilo C_{1-3} está sustituido con un carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$.

20

25

30

En aún otra realización preferida, X^3 es un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. Puede preferirse adicionalmente que X^3 es un heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. Puede preferirse que dicho heterociclo de 3 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, tetrahydropirano, tiano, piperazina, morfolina y tiomorfolina. Puede preferirse también que dicho heterociclo de 3 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, tetrahydropirano, tiano, piperazina, morfolina y tiomorfolina.

35

40

45

En aún otra realización preferida, X^4 o bien está ausente o bien es $-NR^4$ - siendo R^4 preferiblemente H.

50

Con respecto a la definición de Y^1 , puede preferirse que dicho carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros según se define para Y^1 se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, tetrahydropirano, tiano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepan, oxepan, tiepan, homopiperazina, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina.

55

En aún otra realización preferida, X^4 es $-NR^4$ - y Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H y -alquilo C_{1-6} , en el que dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. Se prefiere particularmente que X^4 es $-NR^4$ - y Y^1 es -alquilo C_{1-4} , en el que dicho -alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$. Ante estos antecedentes, puede preferirse que R^4 , T^1 , T^2 y T^3 se seleccionen de H.

60

65

En todavía otra realización preferida, Y^1 es un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4

a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros. En realización tal, puede preferirse particularmente que X^4 está ausente.

En otra realización preferida, Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros. Puede preferirse que dicho carbociclo o heterociclo saturado de 4 a 7 miembros se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepan, oxepan, tiepan y homopiperazina. En una realización tal, puede preferirse particularmente que X^4 está ausente.

En aún otra realización preferida, Y^1 es un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho heterociclo de 4 a 7 miembros o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros. Puede preferirse que dicho heterociclo saturado de 4 a 7 miembros se selecciona del grupo que consiste en azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepan, oxepan, tiepan y homopiperazina. En una realización tal, puede preferirse particularmente que X^4 está ausente.

En una realización preferida particularmente, X^4 está ausente y 1 es un heterociclo que contiene nitrógeno saturado de 4 a 7 miembros, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepan y homopiperazina, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepan y homopiperazina, y siendo lo más preferiblemente piperazina, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo es nitrógeno, en el que dicho heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros.

En todavía otra realización preferida, X^4 se selecciona de $-NR^4-$ y $-N(R^4)(CH_2)-$ y 1 es un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$ y oxo.

En otra realización preferida, T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-N(T^5)(T^6)$ y $-OT^7$, en la que T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan independientemente preferiblemente del H y -alquilo C_{1-3} .

En todavía otra realización preferida, T^4 es -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-N(T^5)(T^6)$ y $-OT^7$, en los que T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan independientemente preferiblemente del H y -alquilo C_{1-3} .

En aún otra realización preferida, T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de amino y hidroxilo.

En otra realización preferida, T^8 se selecciona de -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de amino y hidroxilo.

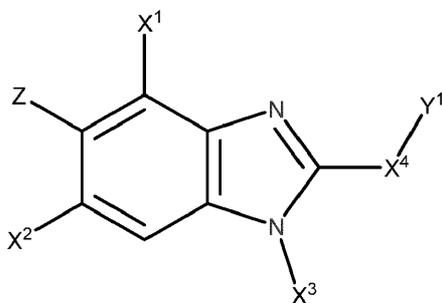
En una realización preferida particularmente de la presente divulgación, X^1 se selecciona del grupo que

consiste en nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, $-C(=O)T^1$, $-C(=O)OT^4$ y $-S(=O)_2T^4$; Z y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I y trifluorometilo; X^3 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} , -alquinilo C_{1-6} , en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} y -alquinilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$; y 1 es un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-N(R^4)(CH_2)$ -, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$ y $-N(T^2)(T^3)$.

En aún otra realización particularmente preferida de la presente divulgación, X^1 se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, $-C(=O)T^1$, $-C(=O)OT^4$ y $-S(=O)_2T^4$; Z y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I y trifluorometilo; X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} , -alquinilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, y en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} y -alquinilo C_{1-6} están sustituidos con un carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$; y 1 es un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-N(R^4)(CH_2)$ -, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$ y $-N(T^2)(T^3)$.

En las realizaciones preferidas (A) del primer aspecto, la presente divulgación revela que:

(A)1. un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

X^1 se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, $-C(=O)T^1$, $-C(=O)OT^4$ y $-S(=O)_2T^4$;

Z y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -alquilo C_{1-3} y trifluorometilo, con la condición de que Z y X^2 no sean ambos -alquilo C_{1-3} ;

X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} , -alquinilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, y en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} y -alquinilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$;

X^4 o bien está ausente o bien se selecciona de $-NR^4$ y $-N(R^4)(CH_2)-$;

R^4 se selecciona de H y -alquilo C_{1-6} ;

5

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros;

15

T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^7$, $-S(=O)_2OT^7$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

20

T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^8$, $-S(=O)_2OT^7$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

25

T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; y

T^8 se selecciona de -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(A)2. un compuesto según (A)1, en el que X^1 se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo, $-C(=O)T^1$, y $-S(=O)_2T^4$.

35

(A)3. un compuesto según (A)1 o (A)2, en el que X^1 se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano y trifluorometilo.

(A)4. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)3, en el que X^1 es nitro.

40

(A)5. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)4, en el que Z y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I y trifluorometilo.

(A)6. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)5, en el que Z y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, y I.

45

(A)7. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)6, en el que Z y X^2 son Br.

(A)8. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)7, en el que X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alquino C_{1-6} , en los que dichos -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} y -alquino C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$.

50

(A)9. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)8, en el que X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alquino C_{1-6} .

55

(A)10. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)9, en el que X^3 es un -alquilo C_{1-6} , preferiblemente un -alquilo C_{1-3} o un -alquilo C_{1-2} , más preferiblemente isopropilo o etilo.

60

(A)11. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)10, en el que Y^1 es un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros.

65

- 5 (A)12. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)11, en el que Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros.
- 10 (A)13. un compuesto según (A)11 o (A)12, en el que X^4 está ausente.
- 15 (A)14. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)13, en el que X^4 está ausente y 1 es un heterociclo o carbociclo saturado de 6 miembros, en el que dicho 6 miembros carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} .
- 20 (A)15. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)14, en el que X^4 está ausente y 1 es un heterociclo saturado de 6 miembros, en el que dicho heterociclo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} .
- 25 (A)16. un compuesto según uno cualquiera de (A)1 a (A)15, en el que X^4 está ausente y 1 es piperidin o piperazina.
- 30 (A)17. un compuesto según (A)1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol; 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol; (3S)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina; 5,6-dibromo-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol; y 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol.
- 35 (A)18. un compuesto según (A)17, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol; 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol; y 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol.
- 40 En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Se prefiere particularmente la sal clorhidrato.
- 45 En un segundo aspecto, la presente invención se interesa por una composición farmacéutica para su uso como un medicamento que comprende el compuesto según el primer aspecto o los compuestos de la divulgación según se ha explicado anteriormente, que incluyen todas las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente. Las realizaciones preferidas del segundo aspecto se refieren a la descripción de la presente invención más detalladamente.
- 50 En un tercer aspecto, la presente invención se interesa por una composición farmacéutica según la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades específicas, particularmente en el tratamiento de cáncer, una enfermedad autoinmunitaria y una enfermedad inflamatoria tal y como se explicará a continuación con más detalle.
- 55 Con respecto al tercer aspecto y los compuestos explicados anteriormente en realizaciones (A), los compuestos de las realizaciones (A) son en una realización preferida del tercer aspecto para su uso en el tratamiento de leucemias tales como leucemia mielógena aguda (AML), linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin tales como linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) y mieloma múltiple (MM).
- 60 En un cuarto aspecto, la presente divulgación pertenece a un método *in vitro* para modular o regular y preferiblemente inhibir serina/treonina o tirosina cinasas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en PIM1-3, FLT3 y DYRK1A y más preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en PIM1-3 y DYRK1A o seleccionadas del grupo que consiste en PIM1-3 y FLT3 que incluyen FLT3 de tipo natural y FLT3 cinasas mutantes, en el que dichas serina/treonina o tirosina cinasas se exponen a al menos un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente (que incluyen todas las realizaciones preferidas según se define anteriormente) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 En un quinto aspecto, la presente divulgación pertenece al uso de un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente (que incluyen todas las realizaciones preferidas según se define anteriormente) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente modulador y preferiblemente inhibidor de

serina/treonina o tirosina cinasa, en el que dicha cinasa se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en PIM1-3, FLT3 y DYRK1A y más preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en PIM1-3 y DYRK1A.

5 Descripción de las figuras

Figura 1: biomarcadores de PIM-cinasa en células MV4-11 en incubación de las células con compuesto 1A de la presente invención (para detalles adicionales véase el ejemplo 3.14).

10 Figura 2: biomarcadores de PIM-cinasa en células MV4-11 en incubación de las células con compuesto 2A de la presente invención (para detalles adicionales véase el ejemplo 3.14).

Figura 3: biomarcadores de PIM-cinasa en células MV4-11 en incubación de las células con compuesto 1BI de la presente invención (para detalles adicionales véase el ejemplo 3.14).

15

Figura 4: biomarcadores de PIM-cinasa en MOLM-16 células en incubación de las células con compuesto 1BI de la presente invención (para detalles adicionales véase el ejemplo 3.14).

Figura 5: Cinética de volumen tumoral y cinética de peso corporal para xenoinjertos MOLM16 con compuesto 2A (para detalles adicionales véase el ejemplo 3.15).

20

Figura 6: Cinética de volumen tumoral y cinética de peso corporal para xenoinjertos MV-4-11 con compuesto 26A solo y en combinación con Citarabina (para detalles adicionales véase el ejemplo 3.15).

25 Descripción detallada de la invención

Los inventores de la presente invención *entre otras cosas* han tenido éxito en identificar nuevos compuestos que inhiben eficazmente PIM1-3- y DYRK1A-cinasas. Los compuestos de la presente invención por tanto pueden usarse particularmente en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

30

Antes de describir en más detalle algunas de las realizaciones de la presente invención, se presentan las siguientes definiciones.

35 1. Definiciones

Definiciones generales

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas en singular de “un(o)” y “una” también incluyen los plurales correspondientes a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Se aplica lo mismo para formas en plural usadas en el presente documento, que también incluyen las formas en singular a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

40

Los términos “aproximadamente” y “de manera aproximada” en el contexto de la presente invención indican un intervalo de precisión que un experto en la técnica entenderá que garantiza todavía un efecto técnico de la característica en cuestión. El término indica normalmente una desviación con respecto al valor numérico indicado de $\pm 10\%$ y preferiblemente $\pm 5\%$.

45

Es necesario entender que el término “que comprende” no es limitante. Con los fines de la presente invención, se considera que el término “que consiste en” es una realización preferida del término “que comprende”. Si a continuación en el presente documento se define un grupo que comprende al menos un determinado número de realizaciones, esto también pretende englobar un grupo que consiste preferiblemente en estas realizaciones solamente.

50

El término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{1-6} indica que el grupo puede tener desde 1 hasta 6 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Si no hay indicación de átomos de carbono del alquilo, el término “alquilo” se refiere a un alquilo C_{1-15} , preferiblemente un alquilo C_{1-10} , y más preferiblemente un alquilo C_{1-4} .

55

En general, el número de átomos de carbono presente en un grupo dado se designa como “ C_{x-y} ” donde x e y son los límites inferior y superior, respectivamente. Por ejemplo, un grupo designado como “ C_{1-5} ” contiene desde 1 hasta 5 (inclusive) átomos de carbono. El número de carbonos tal como se usa en las definiciones en el presente documento se refiere a una estructura principal carbonada y ramificaciones carbonadas, pero no incluye los átomos de carbono de los sustituyentes. Los ejemplos generales de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y pentilo. Por ejemplo, el término

60

65

“alquilo C₁₋₃” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-3 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo e isopropilo. Por ejemplo, el término “alquilo C₆₋₁₀” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C₆₋₁₀ incluyen, pero no se limitan a, hexilo, octilo y decilo.

“Alqueniilo” es una cadena hidrocarbonada que tiene al menos un (preferiblemente solamente un) doble enlace carbono-carbono. “Alquinilo” es una cadena hidrocarbonada que tiene al menos un (preferiblemente solamente un) triple enlace carbono-carbono.

El término “heterociclo” se refiere a una estructura cíclica que comprende átomos de carbono y al menos un heteroátomo. El término “heteroátomo” tal como se usa en el presente documento se refiere preferiblemente a átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Un heterociclo puede contener generalmente diferentes heteroátomos. Para la presente invención, puede preferirse nitrógeno como heteroátomo. Además, para la presente invención, puede preferirse que un heterociclo comprenda uno o dos heteroátomos. Si se hace referencia a un heterociclo específico en el presente documento (tal como, por ejemplo, una piperazina), ha de entenderse que esta referencia está relacionada con la estructura definida y usada habitualmente de dicho heterociclo en el campo de la química.

Si, por ejemplo, se hace referencia en el presente documento a un “carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros”, es necesario entender que el término “aromático” se usa en combinación con el término “insaturado” únicamente; por tanto, la definición anterior también puede considerarse una definición corta de un “carbociclo o heterociclo aromático, insaturado de 4 a 7 miembros o saturado no aromático de 4 a 7 miembros”. Por supuesto, el término “aromático” tal como se usa en la definición corta no ha de leerse en combinación con el término “saturado” puesto que si no se haría referencia a un inexistente “carbociclo o heterociclo aromático saturado”.

El término “halógeno” incluye flúor, bromo, cloro o yodo. El término “amino” representa -NH₂, el término “hidroxilo” es -OH, el término “tiol” es -SH, el término “nitro” es -NO₂, el término “ciano” es -CN y “oxo” es =O. “Ramificaciones carbonadas” o “alquilo ramificado” significa que uno o más grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de una cadena de alquilo lineal.

Si un sustituyente no se define como el sustituyente final sino más bien como un sustituyente de formación de puente (tal como, por ejemplo, la definición de X⁴ de “-NR⁴(CH₂)-”), la definición se usa preferiblemente en términos de la orientación en un compuesto de la presente invención de izquierda a derecha en la estructura global. Esto significa, por ejemplo, para “-NR⁴(CH₂)-” que el nitrógeno se une al resto bencimidazol, mientras que el -CH₂- se une al sustituyente Y¹.

Si se hace referencia en el presente documento a un punto de unión en un heterociclo, esto se refiere a un átomo en el heterociclo, al que se une el resto que queda del compuesto. En algunos casos de la presente invención, esto puede referirse a la unión de X⁴ al heterociclo en la posición Y¹ o, alternativamente, si X⁴ no está presente, a la unión del resto bencimidazol en la posición 2 al heterociclo en la posición Y¹ (enlace directo). En otros casos de la presente invención, esto puede referirse a la unión de un heterociclo en la posición X³ al átomo de nitrógeno del resto bencimidazol.

La invención dada a conocer en el presente documento pretende englobar todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer, particularmente las sales a las que se hizo referencia anteriormente. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metal tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de ciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácido orgánico tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de aminoácido tales como arginato, asparinato, glutamato y similares. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida puede seleccionarse del grupo que consiste en el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. La sal de clorhidrato se prefiere particularmente para compuestos de la presente invención.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden conducir a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención también pretende englobar todas de tales posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas, a menos que se especifique de otro modo. Cuando los compuestos

descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, pretende incluir ambos isómeros geométricos E y Z. También se pretende que estén englobados por la presente invención todos los tautómeros.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que son imágenes especulares entre sí (diastereómeros). El término “centro quiral” se refiere a un átomo al que se unen cuatro grupos diferentes. El término “enantiómero” o “enantiomérica” se refiere a una molécula que no es superponible a su
10 imagen especular y, así, es ópticamente activa en la que el enantiómero rota el plano de luz polarizada en un sentido y su imagen especular rota el plano de luz polarizada en el sentido opuesto. El término “racémico” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva. El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o reducción de uno de las dos formas enantioméricas de una molécula.

15 “Agente farmacéuticamente activo” tal como se usa en el presente documento significa que un compuesto es potente en la modulación de una respuesta en un ser humano o animal *in vivo*. Cuando se hace referencia a un compuesto como “el único agente farmacéuticamente activo”, esto pretende describir que la actividad de una composición farmacéutica correspondiente se debe a dicho agente activo únicamente.

20 El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos comprendidos habitualmente en composiciones farmacéuticas, que conoce el experto en la técnica. Tales compuestos o excipientes se enumeran a modo de ejemplo a continuación. En vista de la definición de “agente farmacéuticamente activo” facilitada anteriormente, un excipiente farmacéuticamente
25 aceptable puede definirse como farmacéuticamente inactivo.

Descripción de composiciones farmacéuticas según la presente invención

30 Una composición farmacéutica según la presente invención puede formularse para aplicación oral, bucal, nasal, rectal, tópica, transdérmica o parenteral. Puede preferirse la aplicación oral. También puede preferirse la aplicación parenteral e incluye administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. El compuesto según la fórmula (I) debe aplicarse en cantidades farmacéuticamente eficaces, por ejemplo en las cantidades expuestas a continuación en el presente documento.

35 Una composición farmacéutica de la presente invención también puede designarse como formulación o forma de dosificación. Un compuesto de fórmula (I) también puede designarse en lo siguiente como agente (farmacéuticamente) activo o compuesto activo.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden ser formas de dosificación sólidas o líquidas o pueden tener un carácter intermedio, por ejemplo similar a un gel, dependiendo entre otras cosas de la vía de administración.

45 En general, las formas de dosificación de la invención pueden comprender diversos excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionarán dependiendo de qué funcionalidad ha de obtenerse para la forma de dosificación. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” en el significado de la presente invención puede ser cualquier sustancia usada para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas, incluyendo materiales de recubrimiento, materiales formadores de película, cargas, agentes, materiales modificadores de liberación, materiales portadores, diluyentes, agentes de unión y otros adyuvantes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables típicos incluyen sustancias como sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y derivados de almidón, lactosa, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes
50 disgregantes y tamponantes.

El término “portador” indica sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables con las que se combina el principio activo para facilitar la aplicación. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agua, disoluciones salinas, alcoholes, aceites, preferiblemente aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, tensioactivos, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroetrales, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes, aromatizantes y/o aromáticas y similares que no reaccionan de manera perjudicial con el compuesto activo.
60

Si se consideran formas de dosificación líquidas para la presente invención, estas pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones y jarabes farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como agua. Estas formas de dosificación pueden contener, por ejemplo
65 celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/aromatizantes.

Para aplicación parenteral, vehículos particularmente adecuados consisten en disoluciones, preferiblemente disoluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes. Se prefieren particularmente formulaciones farmacéuticas para administración parenteral e incluyen disoluciones acuosas de los compuestos de fórmula (I) en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden presentar suspensiones de los compuestos de fórmula (I) como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano.

Formas de dosificación particularmente preferidas son preparaciones inyectables de un compuesto de fórmula (I). Por tanto, pueden formularse por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles según la técnica conocida usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. Una preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse están el agua y disolución isotónica de cloruro de sodio. También se usan de manera convencional aceites estériles como disolvente o medio de suspensión.

Pueden prepararse supositorios para la administración rectal de un compuesto de fórmula (I) mezclando, por ejemplo, el compuesto con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao, triglicéridos sintéticos y polietilenglicoles que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura rectal de tal manera que se fundirán en el recto y liberarán el compuesto según la fórmula (I) de dichos supositorios.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos según la presente invención pueden suministrarse de manera conveniente en forma de una pulverización en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formas de dosificación oral pueden ser líquidas o sólidas e incluyen por ejemplo comprimidos, trociscos, pastillas, cápsulas, polvos, formulaciones efervescentes, grageas y gránulos. Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para uso oral como excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después añadiendo agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimido o gragea. Excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Las formas de dosificación oral pueden formularse para garantizar una liberación inmediata del compuesto de fórmula (I) o una liberación sostenida del compuesto de fórmula (I).

Una forma de dosificación sólida puede comprender un recubrimiento de película. Por ejemplo, la forma de dosificación de la invención puede ser en forma de un denominado comprimido pelicular. Una cápsula de la invención puede ser una cápsula de gelatina dura de dos piezas, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa de dos piezas, una cápsula de dos piezas compuesta por celulosa vegetal o basada en plantas o una cápsula de dos piezas compuesta por polisacárido.

La forma de dosificación según la invención puede formularse para aplicación tópica. Formas de aplicación farmacéuticas adecuadas para tal aplicación pueden ser una pulverización nasal tópica, formas de administración sublingual y parches cutáneos de liberación controlada y/o sostenida. Para administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar que se formulan de manera convencional.

Las composiciones pueden presentarse de manera conveniente en formas de dosificación unitarias y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Los métodos pueden incluir la etapa de poner los compuestos en asociación con un portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima los compuestos con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto. Las unidades de dosis líquidas son viales o ampollas. Las unidades de dosis sólidas son comprimidos, cápsulas y supositorios.

En lo que respecta a pacientes humanos, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse a un paciente en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg al día, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg al día.

5

Indicaciones para las que pueden usarse los compuestos de la presente invención

Los compuestos según la presente invención pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en leucemia mieloide (tanto aguda como crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); adenocarcinoma, linfoma, leucemia de riñón, tumor de Wilm, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, nefroma, teratoma, sarcoma de riñón, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma de vejiga y uretra, sarcoma de próstata, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma de testículo; angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma de corazón; astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos de cerebro, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma de médula espinal, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante del cráneo, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis de meninges; adenocarcinoma de células escamosas de células pequeñas no diferenciadas, de células escamosas de células grandes no diferenciadas, carcinoma alveolar, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma de bronquios; linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma de intestino delgado, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma de intestino grueso; carcinoma, leiomyosarcoma, linfoma de esófago, linfoma, leiomyosarcoma de estómago, adenocarcinoma ductal de células escamosas, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinoides, vipoma de páncreas; carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma de hígado; sarcoma osteogénico, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno tal como sarcoma de células del retículo, mieloma múltiple, tumor de células gigantes malignas, cordoma, osteocondroma tal como exostosis osteocartilaginosas, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; carcinoma endometrial, carcinoma cervicouterino, displasia cervicouterina pretumoral, carcinoma de ovario tal como cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de células granulosas-de la teca, tumores de células de Sertoli/Leydig, disgerminoma, teratoma maligno de ovario, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma de vulva, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides tal como rhabdomyosarcoma embrionario de vagina, carcinoma de trompas de Falopio, de mama; y melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, rechazo de trasplante de médula ósea, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes mellitus tipo I y esclerosis múltiple.

Puesto que los compuestos de la presente invención son inhibidores de PIM-cinasa, pueden usarse particularmente para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PIM-cinasa. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de cáncer, en particular tumores malignos hematopoyéticos tales como linfoma de células B difuso, leucemia linfocítica crónica y leucemia mielógena aguda, linfoma folicular (FL) y leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma no Hodgkin asociado a SIDA, NHL de células B infectada por VHC, linfomas primarios del sistema nervioso central (PCNSL), DLBCL extranodal, linfoma primario de células B de zona marginal cutánea (PCMZL), linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMLBCL); leucemias mieloides agudas (AML); leucemia mielógena crónica; carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello invasivos (HNSCC); tumores sólidos tales como cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado; y carcinoma hepatocelular (HCC). Además, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, en particular artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino.

Algunos compuestos de la presente invención no sólo inhiben PIM-cinasas sino también la FLT3-cinasa. Cuando se hace referencia en la presente solicitud a la FLT3-cinasa, esto pretende incluir versiones mutantes de la misma. FLT3 (tirosina cinasa similar a FMS) desempeña un papel crucial en la patogenia de la leucemia mieloide aguda (AML) que es el tipo más habitual leucemias agudas en adultos y en el 20% de los casos de leucemia infantil. La inhibición de FLT3 cinasa, que se sobreexpresa y se muta frecuentemente (por ejemplo, mutación de ITD que se asocia habitualmente con un mal pronóstico) en pacientes con AML es una diana prometedor para la terapia. Además de la propia inhibición de FLT3 que debe ser beneficiosa en el tratamiento de AML, la combinación de actividad inhibitora frente a FLT3 y PIM que están en la misma ruta de señalización, debe ser un modo especialmente deseado de actuación frente a tumores malignos hematológicos que ayuda a superar, por ejemplo, la resistencia a fármacos. Por tanto, los compuestos según

la presente invención que inhiben PIM-cinasas y la FLT3-cinasa pueden usarse particularmente en el tratamiento de AML; puede preferirse especialmente tratar pacientes con AML que albergan una mutación de ITD, D835H, D835Y o N841I en FLT3 con tales compuestos.

5 Se describe un papel de DYRK1 en el cáncer. DYRK1A potencia la actividad transcripcional Gli1 (homólogo 1 de oncogén asociado a 1), un factor de transcripción que es un efector terminal de la señalización de Hedgehog, que es un ruta clave para la embriogénesis, mantenimiento de células madre y tumorigénesis (J. Med. Chem., 2009, 52(13), 3829-3845). DYRK1A actúa como regulador negativo de la apoptosis. (FEBS J., 2008, 275(24), 6268-6280) Por tanto se propuso la inhibición de la actividad de DYRK1A en células
10 cancerosas como nueva estrategia para combatir el pronóstico funesto asociado con cánceres que presentan resistencia a estímulos proapoptóticos. STAT3, que se sobreexpresa en diversos cánceres y representa una diana interesante para impedir la progresión del cáncer, también se activa por DYRK1A (Curr Cancer Drug Targets. Feb. de 2010;10(1):117-26; Anticancer Agents Med Chem. Sep. de 2010;10(7):512-9.). Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por tanto, para tratar cáncer, en particular glioblastoma, cáncer de mama, gliomas, melanomas, cáncer de esófago, cáncer de páncreas y cánceres de pulmón de
15 células no pequeñas.

También se cree que DYRK1A está implicado en la diferenciación neural. (Neurobiol Dis. Abr. de 2012;46(1):190-203) Está bien establecido el papel de la cinasa DYRK1A en la neurodegeneración, por tanto
20 también pueden tratarse enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y otras taupatías tales como parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, encefalopatía traumática crónica y demencia frontotemporal con los compuestos según la presente solicitud. (FEBS J. ene. de 2011;278(2):236-45; J Neuropathol Exp Neurol. ene. de 2011;70(1):36-50). La cinasa DYRK1A también se asoció con el desarrollo de patología en demencias por α -sinucleína tales como demencia con cuerpos de Lewy y demencia por enfermedad de
25 Parkinson (J Biol Chem. Nov. de 2006 3;281(44):33250-7; Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):229-31).

Lo más preferiblemente, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en leucemias incluyendo leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, trastorno mieloproliferativo,
30 rechazo de aloinjerto, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

En una realización preferida relativa a las composiciones farmacéuticas de la presente invención, dicha composición farmacéutica comprende dicho compuesto como único agente farmacéuticamente activo.
35

Alternativamente, dicha composición farmacéutica comprende al menos un agente farmacéuticamente activo independiente adicional además de dicho compuesto. Según se ha explicado anteriormente, la composición farmacéutica según la presente invención puede usarse particularmente en el tratamiento de cáncer, una enfermedad autoinmunitaria o una inflamatoria o trastornos neurodegenerativos de tal manera que puede
40 estar presente al menos un agente farmacéuticamente activo independiente adicional dirigido al tratamiento de tal enfermedad particular.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como adyuvantes al tratamiento del cáncer, por ejemplo. Pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un agente quimioterápico que actúa mediante el mismo mecanismo de acción o mediante uno diferente. Tales fármacos se enumeran en la sección de ejemplos de la presente solicitud y comprenden tanto agentes dirigidos tales como inhibidores de cinasa de la ruta de PI3K/Akt/mTOR o la ruta de JAK/STAT, pero también agentes para quimioterapia convencionales tales como citarabina y vosaroxina. En particular, los compuestos de realizaciones preferidas (A) establecidas anteriormente pueden usarse en terapia contra el cáncer (por ejemplo para su uso en el tratamiento de leucemia mielógena aguda (AML), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) y mieloma múltiple (MM)) en combinación con un agente quimioterápico tal como un inhibidor de PI3K, un inhibidor de JAK cinasa, citarabina, vosaroxina y combinaciones de los mismos. Sin embargo, también pueden usarse otro agentes para terapia contra el cáncer dirigidos tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa, en combinación con compuestos de la presente invención.
50

55

2. Formulaciones alternativas

También puede hacerse referencia al contenido de la presente invención de la siguiente manera:

60 Compuestos según la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de las enfermedades dadas a conocer en el presente documento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definió anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas). Compuestos según la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PIM1-3 y/o FLT3 y/o
65 DYRK1A que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definió

anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

Compuestos según la presente invención para su uso en el tratamiento de un cáncer relacionado con PIM1-3 y/o FLT3 y/o DYRK1A, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definió anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

Compuestos según la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio relacionado con PIM1-3 y/o FLT3 y/o DYRK1A, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definió anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

Compuestos según la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno autoinmunitario relacionado con PIM1-3 y/o FLT3 y/o DYRK1A, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definió anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

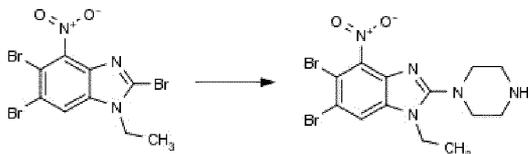
Compuestos según la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo relacionado con PIM1-3 y/o FLT3 y/o DYRK1A, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definió anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

A continuación, se exponen ejemplos de realizaciones de la presente invención.

25

3. Ejemplos

3.1. Compuestos del ejemplo 1:



30

clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 1A):

se disolvió 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (150mg, 0,35mmol) y BOC piperazina (260mg, 1,4mmol) en EtOH (3,0ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura de 170°C en condiciones de microondas hasta que se completó la reacción (20min) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1). Se disolvió el producto en 1,4-dioxano (3,0ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (1,0ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (18hrs) mediante CL/EM. Se añadió dietil éter (5,0ml), se eliminó el producto por filtración, se lavó con dietil éter y se secó para dar clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol (41mg, 0,087mmol). 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,59 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60 - 3,58 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H); m/z 433,8; tr 2,4 min.

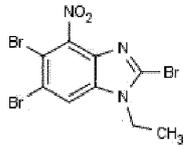
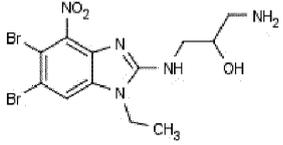
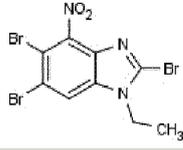
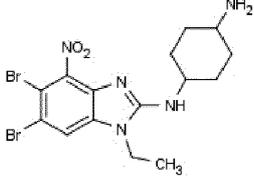
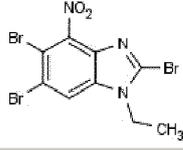
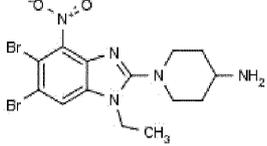
40

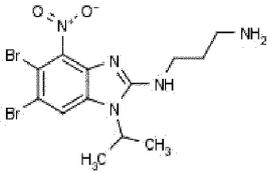
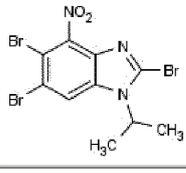
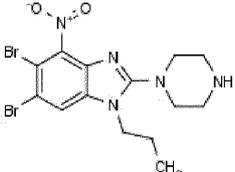
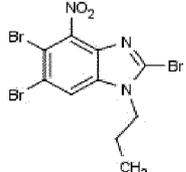
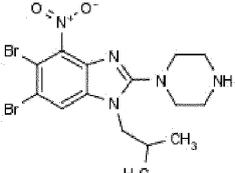
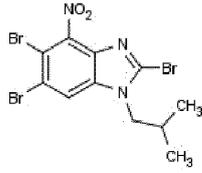
Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del ejemplo 1A, usando los materiales de partida apropiados (MDP):

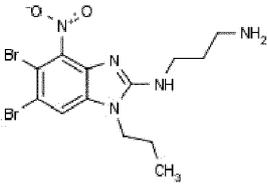
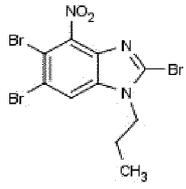
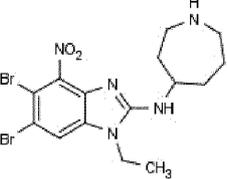
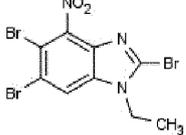
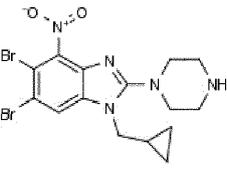
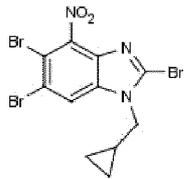
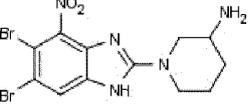
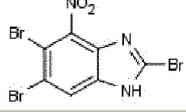
45

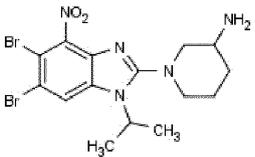
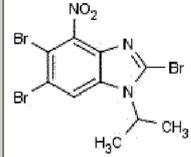
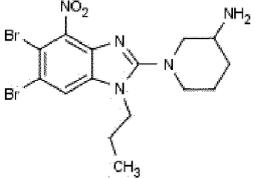
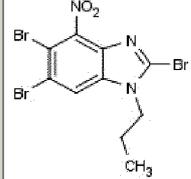
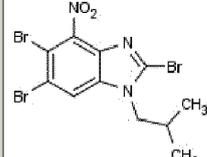
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|---|-------|-----|--|
| 1C | clorhidrato de N-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 4H), 8,04 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 2H), 2,88 (tt, J = 13,3, 6,5 Hz, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 421,8 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | |

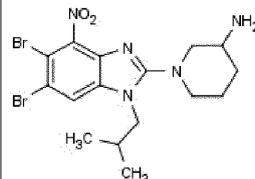
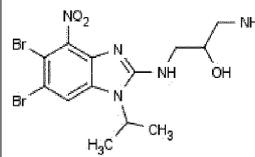
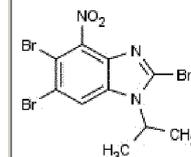
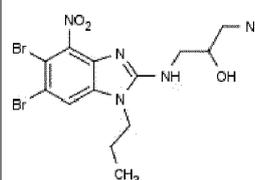
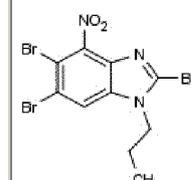
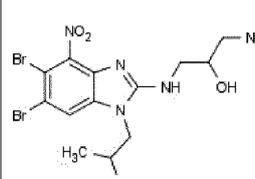
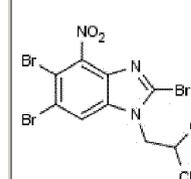
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|---|-------|-----|---|
| | | | | | Método 3A y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1D | clorhidrato de N-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,81 (p, J = 6,8 Hz, 2H). | 393,8 | 2,2 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | Método 2A y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1E | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,41 (bs, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,84 (dd, J = 15,7, 10,4 Hz, 4H), 3,22 (bs, 4H). | 405,8 | 2,4 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | Método 2A y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Comercial) |
| 1F | clorhidrato de 1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,42 (bs, 3H), 8,17 (s, 1H), 4,17 (tt, J = 13,8, 7,0 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 1H), 3,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 12,5, 9,0 Hz, 1H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 8,8, 3,9 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | 447,9 | 2,4 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | Método 3A y N-(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1G | clorhidrato de 1-amino-3-[(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]propan-2-ol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 4H), | 437,9 | 2,4 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

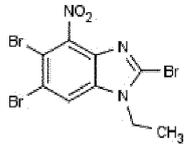
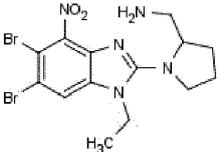
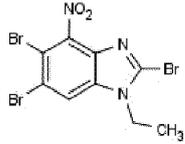
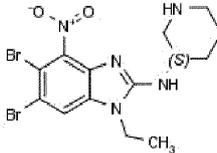
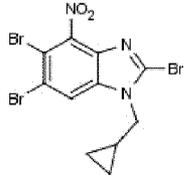
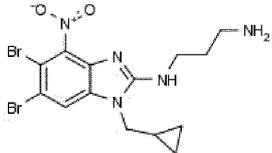
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|---|-------|-----|--|
| | | 2,78 (dd, <i>J</i> = 12,9, 3,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (s, 1H). | | |  Método 3A y N-(3-amino-2-hidroxiopropil)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| |  | | | | |
| 1H | clorhidrato de 1-N-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)ciclohexano-1,4-diamina | - | 461,9 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | |  Método 3A y N-(4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo |
| |  | | | | |
| 1I | clorhidrato de 1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-4-amina | - | 447,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | |  Método 3A y N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| |  | | | | |
| 1L | clorhidrato de N-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,05 (bs, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (bs, 1H), 4,79 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (bs, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 1,94 - 1,88 (m, 2H), | 435,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | |

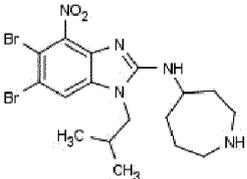
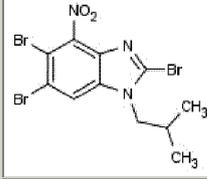
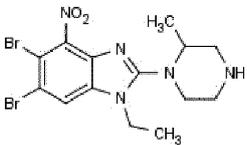
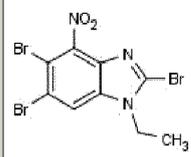
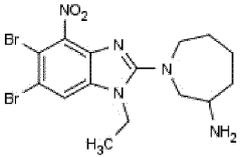
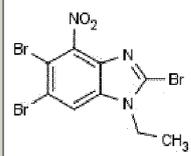
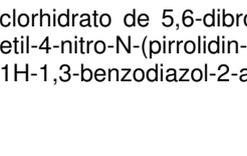
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| |  | 1,49 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H). | | |  Método 3B y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo |
| 1M | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-propil-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 3,60 - 3,57 (m, 4H), 3,24 (s, 4H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). | 447,9 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3F y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Comercial) |
| 1N | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,55 (bs, 2H), 8,32 (s, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 4H), 3,23 (bs, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 0,78 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H). | 461,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3D y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Comercial) |
| 1P | clorhidrato de N-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,10 (bs, 1H), 8,05 (bs, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,74 (bs, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 11,8, 6,1 Hz, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 1,93 - 1,87 (m, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). | 418,9 | 3,6 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | |

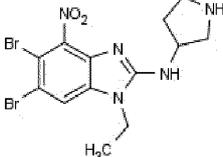
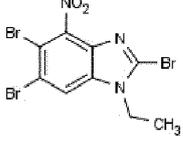
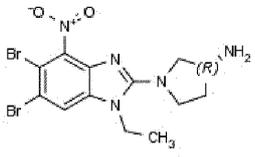
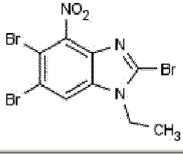
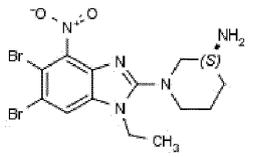
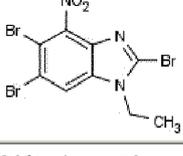
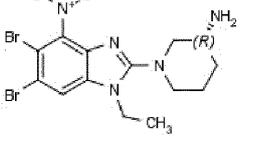
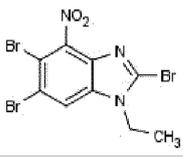
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|---|-------|-----|---|
| |  | | | |  Método 3F y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (Comercial) |
| 1Q | clorhidrato de N-(azepan-4-il)-5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina  | - | 440,9 | 3,8 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3A y 4-aminoazepan-1-carboxilato de terc-butilo (comercial) |
| 1R | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,56 (dd, J = 16,8, 11,6 Hz, 4H), 3,28 - 3,21 (m, 4H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 0,51 - 0,44 (m, 2H), 0,41 - 0,37 (m, 2H). | 445,9 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3C y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Comercial) |
| 1S | clorhidrato de 1-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 12,7, 3,3 Hz, 1H), 3,79 (dt, J = 12,7, 4,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 3H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 2H). | 461,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 2A y N-(piperidin-3-il)carbamato |

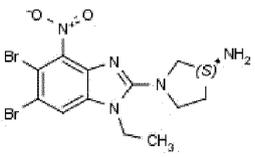
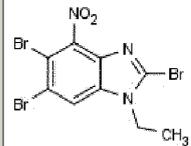
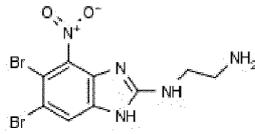
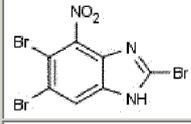
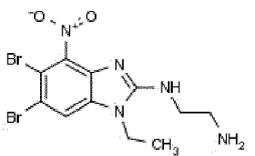
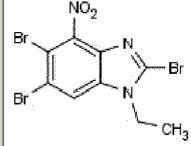
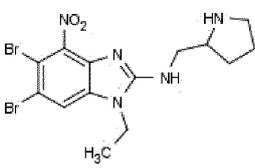
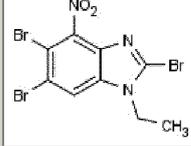
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|--|
| | | | | | de terc-butilo (comercial) |
| 1T | clorhidrato de 1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,40 (bs, 3H), 8,25 (s, 1H), 4,60 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, <i>J</i> = 12,3, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, <i>J</i> = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,15 (dd, <i>J</i> = 12,3, 8,7 Hz, 1H), 3,01 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,3 Hz, 1H), 2,02 (dd, <i>J</i> = 9,1, 3,6 Hz, 1H), 1,92 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,9 Hz, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,55 (dd, <i>J</i> = 10,8, 6,9 Hz, 6H). | 461,9 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3B y N-(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1U | clorhidrato de 1-(5,6-dibromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina | - | 475,9 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3F y N-(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1V | clorhidrato de 1-[5,6-dibromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 3H), 8,29 (s, 1H), 4,05 - 3,96 (m, <i>J</i> = 22,2, 14,6, 7,2 Hz, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,54 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 3,07 (dd, <i>J</i> = 12,3, 9,8 Hz, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,18 (dp, <i>J</i> = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,70 - 1,54 (m, | 427,8 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | |  |

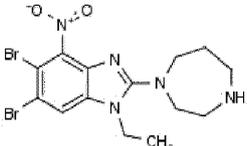
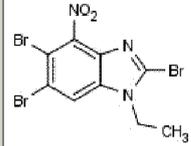
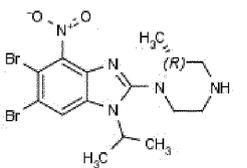
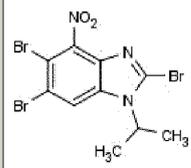
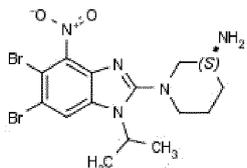
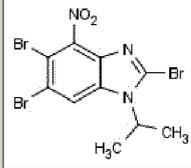
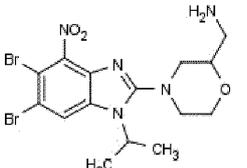
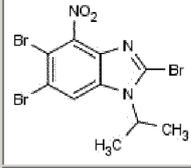
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|---|-------|---|--|
| |  | 2H), 0,77 (dd, <i>J</i> = 6,3 Hz, 5H). | | | Método 3D y N-(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1W | clorhidrato de 1-amino-3- {[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}propan-2-ol | - | 451,8 | 5,2 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | |  | Método 3B y N-(3-amino-2-hidroxi)propil)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1X | clorhidrato de 1-amino-3- {[(5,6-dibromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]propan-2-ol | - | 465,9 | 6,3 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | |  | Método 3F y N-(3-amino-2-hidroxi)propil)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1Y | clorhidrato de 1-amino-3- {[5,6-dibromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}propan-2-ol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,97 (s, 1H), 4,03 - 3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,49 (dt, <i>J</i> = 13,5, 5,9 Hz, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,95 (ddd, <i>J</i> = 12,8,5,9,3,3 Hz, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,11 (dp, <i>J</i> = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 0,88 (dd, <i>J</i> = 6,6, 2,8 Hz, 6H). | 447,9 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | |  | Método 3D y N-(3-amino-2-hidroxi)propil)carbamato de terc-butilo (comercial) |
| 1Z | clorhidrato de [1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)]pirrolidin-2- | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 3H), 8,05 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,0 Hz, | 457,9 | 2,2 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

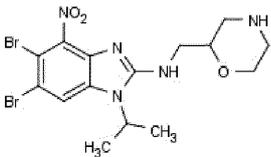
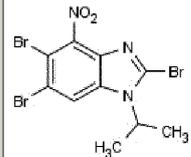
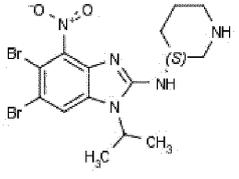
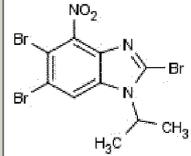
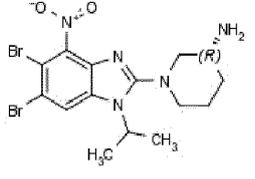
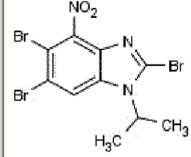
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|---|-------|-----|---|
| | il]metanamina | 1H), 4,31 (dq, <i>J</i> = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 4,15 (dq, <i>J</i> = 14,3, 7,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, <i>J</i> = 15,4, 7,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). | | |  <p>Método 3A y N-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo</p> |
| |  | | | | |
| 1AA | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-N-[(3S)-piperidin-3-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | - | 481,9 | 2,2 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  <p>Método 3A y (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo</p> | | | | |
| |  | | | | |
| 1AB | clorhidrato de N-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,03 (bs, 3H), 7,97 (s, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 1,91 (p, 2H), 1,26 - 1,18 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 4H). | 430 | 2,1 | 2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  <p>Método 3C</p> <p>y N-(3-aminopropil)carbamato de butilo</p> | | | | |
| |  | | | | |
| 1AC | clorhidrato de N-(azepan-4- | - | 447,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-(2- |

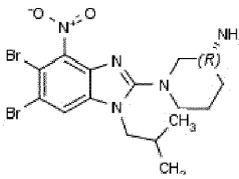
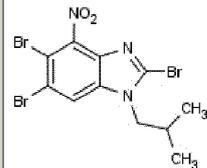
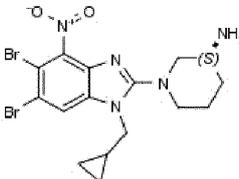
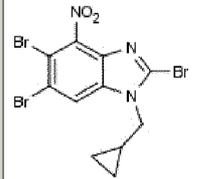
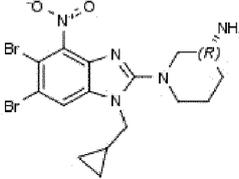
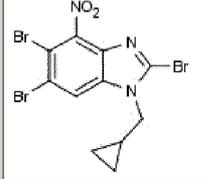
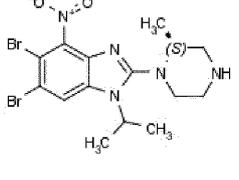
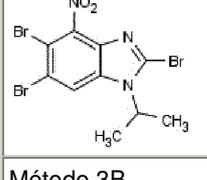
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|---|
| | il)-5,6-dibromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina  | | | | metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3D y 4-aminoazepan-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1AD | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-2-(2-metilpiperazin-1-il)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,57 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 3,87 (td, J = 6,6, 3,6 Hz, 1H), 3,47 (dt, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 3,38 (dt, J = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,24 - 3,19 (m, 2H), 3,06 (dt, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H). | 448,8 | 3,2 |  2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol Método 3A y 3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (comercial) |
| 1AE | clorhidrato de 1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)azepan-3-amina  | - | 433,8 | 2,7 |  Método 3A y N-(azepan-3-il)carbamato de terc-butilo |
| 1AF | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-N-(pirrolidin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,96 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,25 (dt, J = 15,1, 7,3 Hz, 1H), 2,08 (td, J = 13,2, 5,8 Hz, 1H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 434,8 | 3 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | |

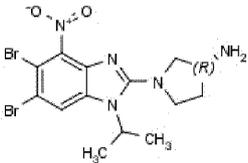
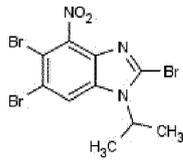
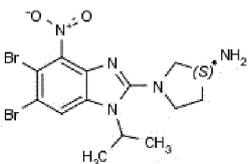
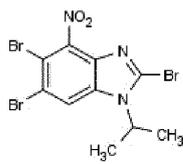
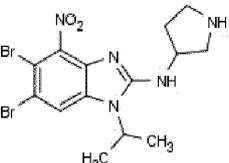
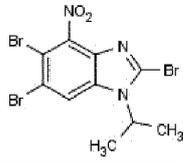
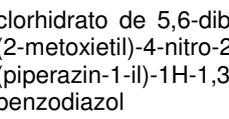
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3A y 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1AG | clorhidrato de (3R)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)pirrolidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 9,6, 7,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 2,32 (td, J = 13,7, 8,2 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 16,3, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 1H). | 447,8 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3A y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AH | clorhidrato de (3S)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina | - | 447,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3A y N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AI | clorhidrato de (3R)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,36 (bs, 3H), 8,17 (s, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | 433,8 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3A y N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AJ | clorhidrato de (3S)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)pirrolidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,45 (bs, 3H), 8,02 (s, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 3H), 3,79 | 434,8 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

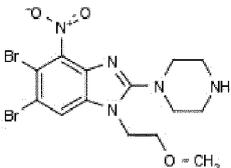
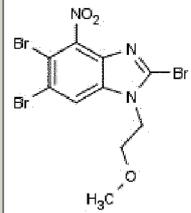
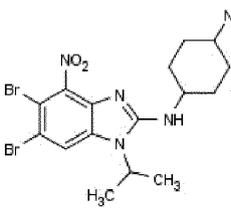
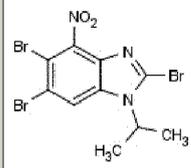
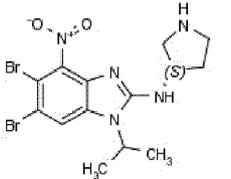
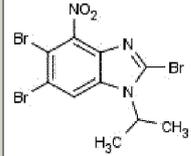
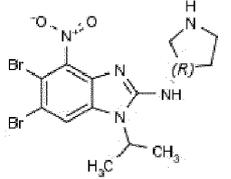
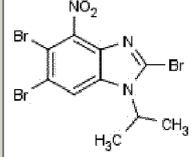
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|---|
| |  | (dt, $J = 9,1, 4,9$ Hz, 2H), 2,32 (td, $J = 13,9, 8,3$ Hz, 1H), 2,15 (ddd, $J = 12,2, 7,6, 4,1$ Hz, 1H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). | | |  Método 3A y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AK | clorhidrato de N-(2-aminoetil)-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | - | 407,9 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 2A y N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo |
| 1AL | clorhidrato de N-(2-aminoetil)-5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 3H), 8,06 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,63 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). | 447,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3A y N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo |
| 1AM | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,43 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 8,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (td, $J = 13,5, 6,6$ Hz, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,04 (td, $J = 12,6, 7,6$ Hz, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,72 (dq, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). | 462,8 | 3,3 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3A y 2-(aminometil)pirrol idina-1-carboxilato de terc-butilo |

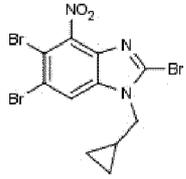
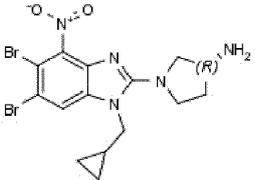
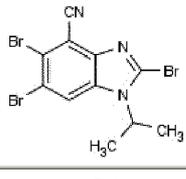
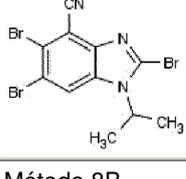
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| 1AN | clorhidrato de 5,6-dibromo-2-(1,4-diazepan-1-il)-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 - 3,66 (m, 4H), 3,08 - 3,05 (m, 2H), 2,93 - 2,90 (m, 2H), 1,91 (dt, J = 11,5, 5,9 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | 461,9 | 3,1 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  |
| | | | | 2,8 | Método 3A y 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1AO | clorhidrato de 5,6-dibromo-2-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,95 (bs, 2H), 8,39 (s, 1H), 4,80 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,53 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 12,6, 8,5 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H). | 461,9 | | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  |
| | | | | | Método 3B y (3R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1AP | clorhidrato de (3S)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina  | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,35 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 4,57 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,25 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 12,2, 8,6 Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 1,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 6,8, 5,4 Hz, 6H). | 461,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  |
| | | | | | Método 3B y N-[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AQ | clorhidrato de {4-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]morfolin-2-il}metanamina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 3H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,00 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,79 (td, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J = 11,3, 8,1, 3,6 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 12,5, 10,4 Hz, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H). | 477,8 | 5,7 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  |
| | | | | | Método 3B |

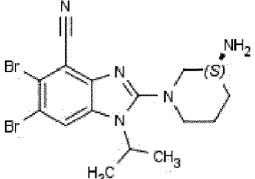
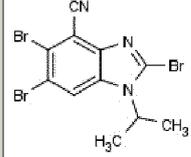
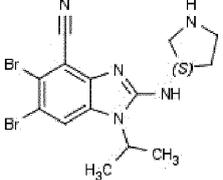
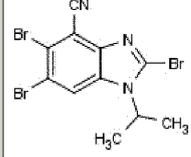
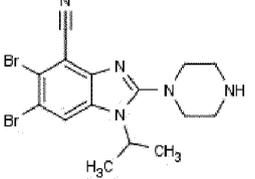
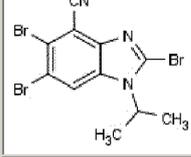
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| | | | | | y N-(morfolin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo |
| 1AR | clorhidrato de 5,6-dibromo-N-(morfolin-2-ilmetil)-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | - | 461,9 | 3 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B |
| | | | | | y 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo |
| 1AS | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-N-[(3S)-piperidin-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,76 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,13 (qd, J = 10,5, 5,4 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 14,2, 3,6 Hz, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,50 (dd, J = 6,9, 1,0 Hz, 6H). | 461,8 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B |
| | | | | | y (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1AT | clorhidrato de (3R)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 8,26 (s, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 12,3, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,4, 8,7 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 15,8, 6,3 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,55 (dd, J = 10,7, 6,9 Hz, 6H). | 475,9 | 3 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B |
| | | | | | y N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AU | clorhidrato de (3R)-1-[5,6-dibromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 8,29 (s, 1H), 4,02 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,54 (d, J = | 473,9 | 3,1 | 2,5,6-tribromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

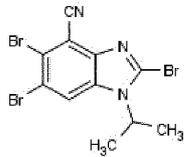
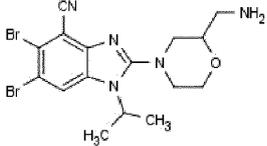
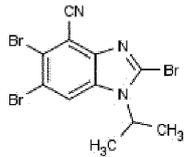
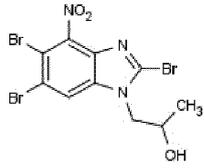
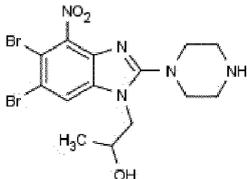
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|---|-------|-----|---|
| |  | 12,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,3, 9,8 Hz, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,18 (dt, J = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 1H), 0,77 (t, J = 6,4 Hz, 6H). | | |  Método 3D y N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AV | clorhidrato de (3S)-1-[5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,28 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 8,25 (s, 1H), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 14,2, 9,1, 4,9 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 12,4, 9,5 Hz, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,59 (dt, J = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 0,51 - 0,47 (m, 2H), 0,41 - 0,36 (m, 2H). | 473,9 | 3 | 2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3C y N-[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AW | clorhidrato de (3R)-1-[5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,25 (bs, 4H), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,35 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 12,4, 9,5 Hz, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 1,67 (ddd, J = 13,7, 10,5, 5,5 Hz, 1H), 1,59 (dt, J = 11,0, 6,8 Hz, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 1H), 0,51 - 0,47 (m, 2H), 0,41 - 0,36 (m, 2H). | 461,8 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3C y N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AX | clorhidrato de 5,6-dibromo-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,91 (bs, 2H), 8,39 (s, 1H), 4,81 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 4H), 3,05 (dd, J = 12,7, 8,5 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H). | 447,8 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo |

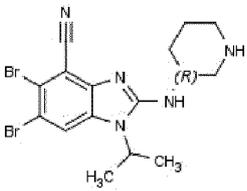
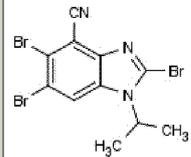
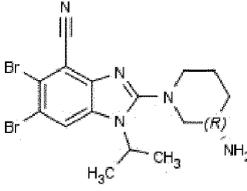
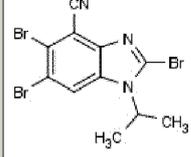
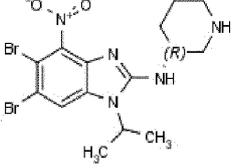
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|---|
| 1AY | clorhidrato de (3R)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,78 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 2,29 (td J = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 16,1, 6,9 Hz, 2H). | 447,8 | 5,5 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1AZ | clorhidrato de (3S)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina  | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,39 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 4,76 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 17,1, 6,9 Hz, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 2,25 (dt, J = 13,5, 6,6 Hz, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,53 (dd, J = 7,8, 7,1 Hz, 6H) | 447,9 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1BA | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,98 (s, 1H), 4,83 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,08 (td, J = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 1,50 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 6H). | 462,8 | 3,4 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1BB | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(2-metoxietil)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol  | - | 463,8 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

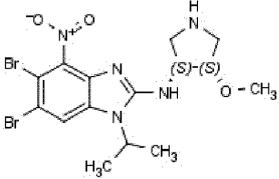
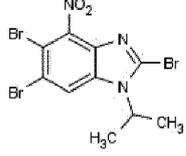
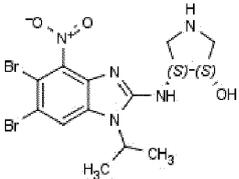
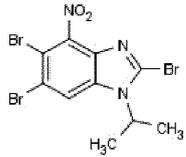
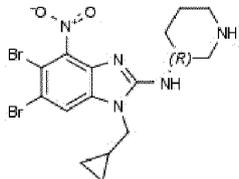
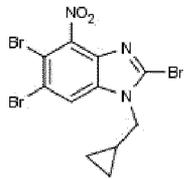
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|--|
| |  | | | |  Método 3E y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Comercial) |
| 1BC | clorhidrato de trans-1-N-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diamina | - | 475,9 | 3,3 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3B y N-[trans-4-aminociclohexil]carbamato de terc-butilo |
| 1BD | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,43 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,81 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,25 (tt, J = 13,1, 6,4 Hz, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 6H). | 447,8 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3B y (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1BF | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,47 (bs, 1H), 9,16 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,82 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,08 (td, J = 13,3, 5,9 Hz, 1H), 1,50 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 6H). | 447,8 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3B y (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1BG | clorhidrato de (3R)-1-[5,6- | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) | 459,9 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1- |

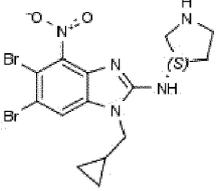
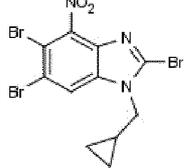
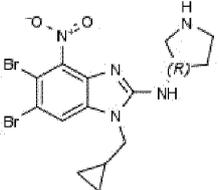
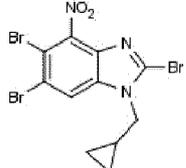
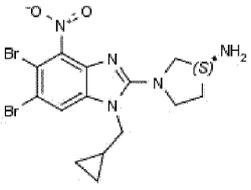
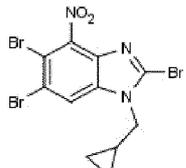
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|--|
| | dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina | δ 8,32 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,94 - 3,88 (m, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 2,33 (td, <i>J</i> = 13,7, 8,1 Hz, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 1H), 0,47 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 2H). | | | (ciclopropilmetil) -4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  |
| |  | | | | Método 3C y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1BH | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-2-[[{(3R)pirrolidin-3-il]amino}-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,64 (m, <i>J</i> = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 4,63 - 4,57 (m, <i>J</i> = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 12,0, 6,7 Hz, 1H), 3,41 - 3,40 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,24 (dd, <i>J</i> = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 2,31 (td, <i>J</i> = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 2,10 (td, <i>J</i> = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 1,49 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,3 Hz, 6H). | 427,8 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  Método 8B y (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1BI | clorhidrato de 2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,54 (bs, 3H), 8,11 (s, 1H), 4,79 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 3H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,54 (dd, <i>J</i> = 19,0, 6,9 Hz, 6H). | 427,8 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  Método 8B y N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1BJ | clorhidrato de 2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 8,06 (bs, 2H), 4,55 (hept, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 3,65 (dd, <i>J</i> = 12,3, 3,3 | 441,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |

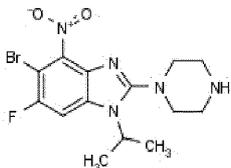
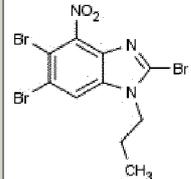
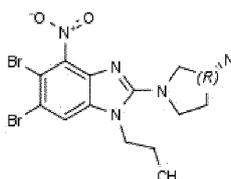
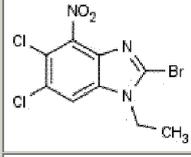
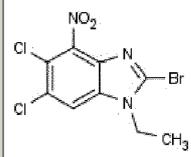
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|--|
| | | Hz, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 2H), 3,16 (dd, <i>J</i> = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,04 (dd, <i>J</i> = 13,0, 4,5 Hz, 1H), 1,91 (dd, <i>J</i> = 9,4, 4,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,53 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 6H). | | | |
| |  | | | |  Método 8B y N-[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1BK | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-2-[[[(3S)-pirrolidina-3-il]amino]-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,25 (bs, 1H), 8,99 (bs, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,75 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,29 (td, <i>J</i> = 11,9, 6,9 Hz, 2H), 2,30 (dt, <i>J</i> = 15,1, 7,1 Hz, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,0 Hz, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H). | 427,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |
| |  | | | |  Método 8B y (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1BL | clorhidrato de 5,6-dibromo-2-(piperazina-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,51 (bs, 2H), 8,32 (s, 1H), 4,61 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 4H), 3,29 (bs, 4H), 1,53 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H). | 427,8 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |
| |  | | | |  Método 8B piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Comercial) |
| 1BM | clorhidrato de 2-[2-(aminometil)morfolin-4-il]-5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,31 (s, 1H), 8,16 (s, 3H), 4,62 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,81 (td, <i>J</i> = 11,5, 2,4 Hz, 1H), | 457,9 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |

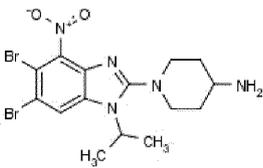
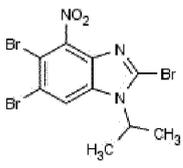
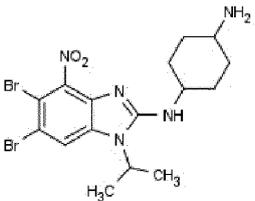
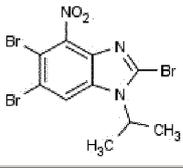
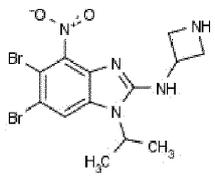
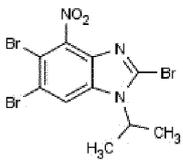
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|--|
| | | 3,51 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 3,39 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 3,01 (dd, <i>J</i> = 12,6, 10,4 Hz, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,52 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H). | | |  <p>Método 8B</p> <p>y N-(morfolin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo</p> |
| |  | | | | |
| 1BN | clorhidrato de 5,6-dibromo-2-[(morfolin-2-ilmetil)amino]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,16 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,70 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H) 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,17 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 1,47 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H). | 457,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |
| |  <p>Método 8B</p> <p>y 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo</p> | | | | |
| 1BS | clorhidrato de 1-[5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]propan-2-ol | - | 463,8 | 2,3 |  <p>Método 5A y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Comercial)</p> |
| |  | | | | |
| 1BT | clorhidrato de 5,6-dibromo-2-[[3(R)-piperidin-3-il]amino]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,19 (bs, 1H), 8,87 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,81 (hept, <i>J</i> | 441,8 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |

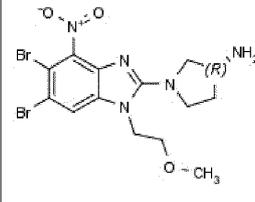
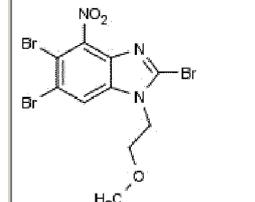
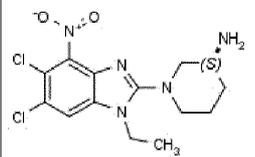
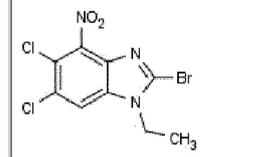
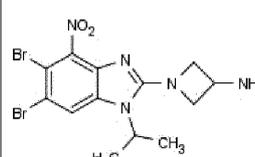
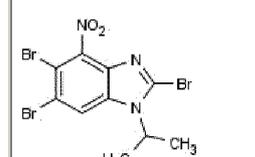
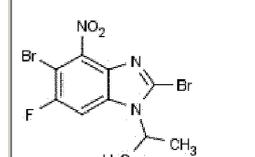
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| |  | = 6,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,43 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz 1H), 3,17 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, <i>J</i> = 19,0, 9,5 Hz, 1H), 2,88 (dd, <i>J</i> = 19,1, 9,3 Hz, 1H), 2,01 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,7 Hz, 1H), 1,95 (dd, <i>J</i> = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,48 (dd, <i>J</i> = 6,8, 3,4 Hz, 6H). | | |  Método 8B y (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1BV | clorhidrato de 2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  | - | 441,9 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  Método 8B y N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1CA | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-N-[(3R)-piperidin-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina  | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 9,02 (bs, 1H), 8,79 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 4,76 (dt, <i>J</i> = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,47 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). | 461,8 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1CD | clorhidrato de 5,6-dibromo-N- | | 477,8 | 3,2 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4- |

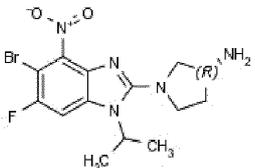
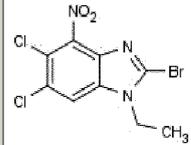
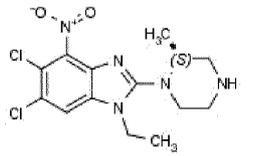
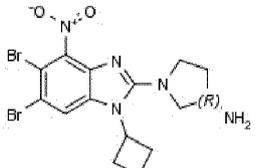
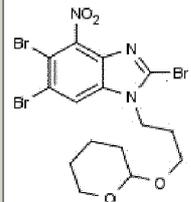
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|---|
| | <p>[(3S,4S)-4-metoxipirrolidin-3-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina</p>  | | | | <p>nitro-1H-1,3-benzodiazol</p>  <p>Método 3B</p> <p>y (3S,4S)-3-amino-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo</p> |
| 1CE | <p>clorhidrato de (3S,4S)-4-[[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]pirrolidin-3-ol</p>  | <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,35 (bs, 1H), 9,27 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,82 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 4,29 (dt, J = 5,7, 3,0 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 12,7, 6,5 Hz, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 6H).</p> | 463,8 | 2,8 | <p>2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol</p>  <p>Método 3B</p> <p>y (3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo</p> |
| 1CH | <p>clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-N-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina</p>  | | 473,9 | 6,4 | <p>2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol</p>  <p>Método 3C</p> <p>y (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo</p> |
| 1CI | <p>clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina</p> | | 459,8 | 6,2 | <p>2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol</p> |

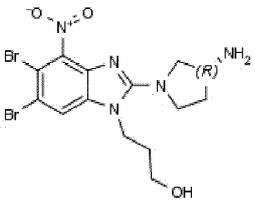
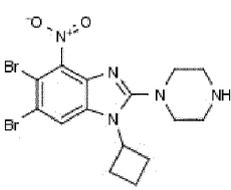
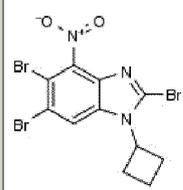
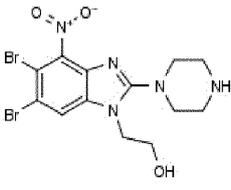
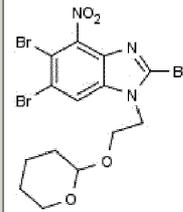
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|-----------------------------|-------|-----|--|
| |  | | | |  Método 3C y (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1CJ | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina  | | 459,8 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3C y (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1CK | clorhidrato de (3S)-1-[5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina  | | 459,8 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3C y N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1CL | clorhidrato de 5-bromo-6-fluoro-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol  | | 387,9 | 2,5 | 2,5-dibromo-6-fluoro-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol |

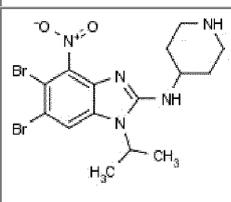
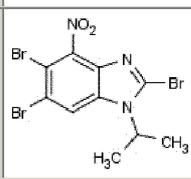
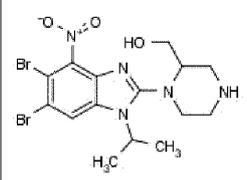
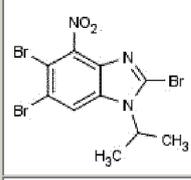
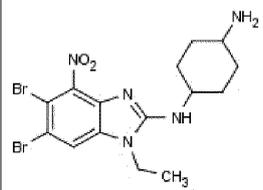
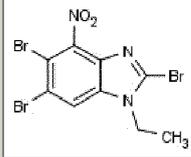
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|---|-------|-----|---|
| |  | | | |  Método 13 y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1CM | clorhidrato de (3R)-1-(5,6-dibromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)pirrolidin-3-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,43 (bs, 3H), 8,07 (s, 1H), 4,17 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | 447,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol  |
| |  | | | | Método 3F y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1CN | clorhidrato de 5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol | | 343,9 | 2,5 | 2-bromo-5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 2B y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1CO | clorhidrato de (3R)-1-(5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)pirrolidin-3-amina | | 343,9 | 2,5 | 2-bromo-5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 2B y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |

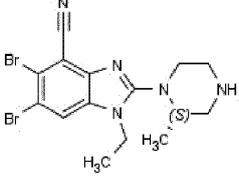
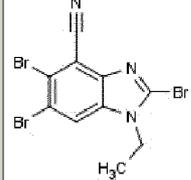
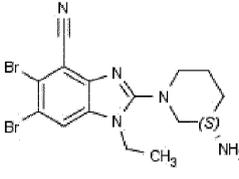
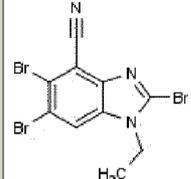
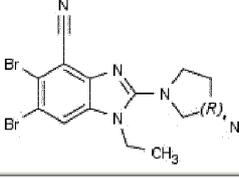
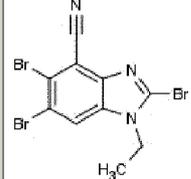
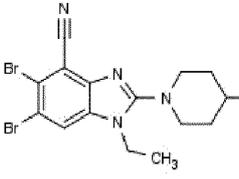
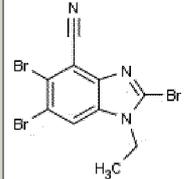
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|---|-------|-----|--|
| 1CP | clorhidrato de 1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-4-amina  | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,22 (s, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 3H), 4,47 (dt, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,32 - 3,16 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H). | 461,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo |
| 1CQ | clorhidrato de cis-1-N-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diamina  | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,02 (bs, 3H), 7,92 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,1 Hz, 4,87 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, J = 9,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 6H). | 475,9 | 3,0 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y N-(4-aminociclohexil)carbamato de cis-terc-butilo |
| 1CR | clorhidrato de N-(azetidin-3-il)-5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina  | | 433,8 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1CS | clorhidrato de (3R)-1-[5,6-dibromo-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina  | | 463,8 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

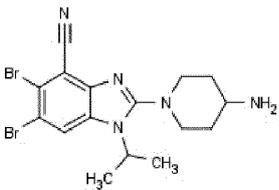
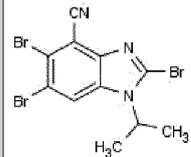
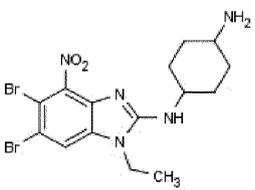
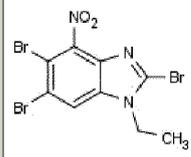
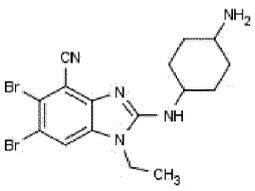
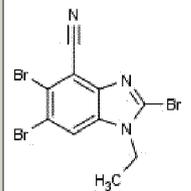
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|---|-------|-----|---|
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3E |
| | | | | | y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1CT | clorhidrato de (3S)-1-(5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina | | 357,9 | 2,6 | 2-bromo-5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 2B |
| | | | | | y N-[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1CX | clorhidrato de 1-[5-bromo-6-metil-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]azetidín-3-amina | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,51 (bs, 3H), 8,11 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 9,1, 8,7 Hz, 2H), 4,39 (dt, J = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 6H). | 433,8 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B |
| | | | | | y N-(azetidín-3-il)carbamato de terc-butilo |
| 1CY | clorhidrato de (3R)-1-[5-bromo-6-fluoro-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina | | 387,9 | 2,5 | 2,5-dibromo-6-fluoro-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | |  |
| | | | | | Método 13 |
| | | | | | y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |

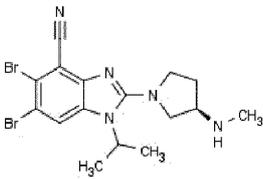
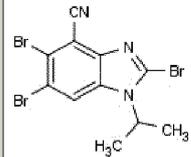
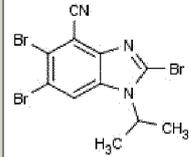
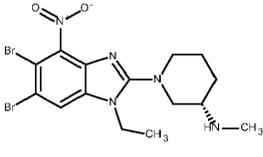
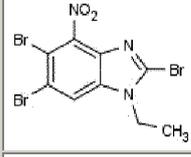
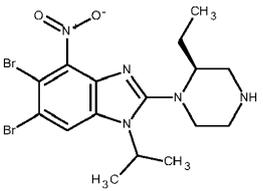
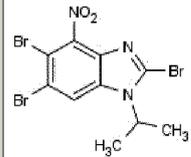
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|--|
| |  | | | | |
| 1DA | clorhidrato de 5,6-dicloro-1-etil-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | | 358,0 | 2,6 | 2-bromo-5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 2B y (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| |  | | | | |
| 1DC | clorhidrato de (3R)-1-(5,6-dibromo-1-ciclobutil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)pirrolidin-3-amina | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,37 (bs, 3H), 8,10 (s, 1H), 5,00 - 4,86 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 3H), 3,62 (dd, J = 11,1, 7,5 Hz, 2H), 2,79 - 2,60 (m, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H). | 459,8 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-ciclobutil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 5C y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| |  | | | | |
| 1DF | clorhidrato de 3-{2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}propan-1-ol | | 463,8 | 2,2 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-[3-(oxan-2-iloxi)propil]-1H-1,3-benzodiazol  Método 3K y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| | | | | | |

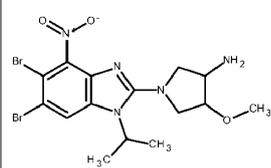
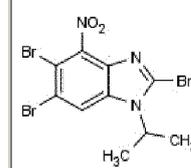
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| |  | | | | |
| 1DG | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-ciclobutil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,34 (bs, 2H), 8,11 (s, 1H), 4,81 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,44 - 3,42 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 4H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,54 - 2,49 (m, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H). | 459,8 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-ciclobutil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 5C y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1DJ | clorhidrato de 2-[5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]etan-1-ol | | 449,8 | 2,2 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-[2-(oxan-2-iloxi)etil]-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3L y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1DK | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-N-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,08 - 8,99 (m, 1H), 8,87 - 8,80 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 6H). | 461,8 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | |

| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|---|
| |  | | | |  Método 3B y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1DN | clorhidrato de [1-(5,6-dibromo-1-isopropil-4-nitro-1,3-benzodiazol-2-il)piperazin-2-il]metanol | | 477,9 | 5,4 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3B y 3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1DO | clorhidrato de cis-1-N-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1,3-benzodiazol-2-il)ciclohexano-1,4-diamina | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,05 (bs, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 4H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H). | 461,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3A y N-(4-aminociclohexil)carbamato de cis-terc-butilo |
| 1DP | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,97 (bs, 2H), 8,33 (s, 1H), 4,17 (dt, J = 12,3, 7,3 Hz, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 10,6, 4,9 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 3,6 | 427,9 | 2,3 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |

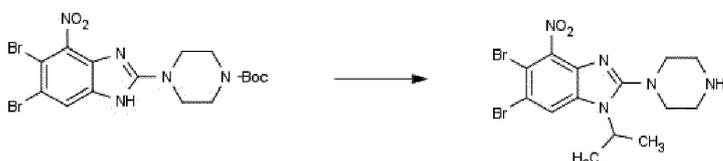
| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|---|
| |  | Hz, 1H), 3,26 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H). | | |  Método 8C y (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 1DQ | clorhidrato de 2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-5,6-dibromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,24 (bs, 3H), 8,19 (s, 1H), 4,13 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,31 (m, 1H), 3,24 - 3,04 (m, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,65 (dd, J = 21,5, 13,9 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 427,8 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  Método 8C y N-[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1DR | clorhidrato de 2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6-dibromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,38 (bs, 3H), 8,03 (s, 1H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 3,99 - 3,89 (m, 3H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 2,29 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 413,8 | 2,4 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  Método 8C y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1DS | 2-(4-aminopiperidin-1-il)-5,6-dibromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  | | 427,9 | 4,9 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  |

| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| | | | | | Método 8C y N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo |
| 1DT | 2-(4-aminopiperidin-1-il)-5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  | | 441,9 | 5,6 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  y N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo |
| 1DU | 1-N-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)trans-ciclohexano-1,4-diamina  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,88 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 4H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 461,9 | 2,3 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  y N-(4-aminociclohexil)carbamato de trans-terc-butilo |
| 1DV | 5,6-dibromo-1-etil-2-{{trans-4-aminociclohexil} amino }-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  | | 441,9 | 2,3 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  Método 8C y N-(4-aminociclohexil)carbamato de trans-terc-butilo |
| 1DW | 5,6-dibromo-2-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | | | | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |

| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|--|-----------------------------|-----|----|--|
| |  | | | |  y N-metil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo |
| 1DY | 5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-2-[[trans-4-aminociclohexil]amino]-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | | | | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo  y N-(4-aminociclohexil)carbamato de trans-terc-butilo |
| 1DZ | (3S)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N-metilpiperidin-3-amina | | | | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  y (3S)-terc-butilo N-metil-N-(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo |
| 1EA | 5,6-dibromo-2-[(2S)-2-etilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol | | | | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3B y 3-etilpiperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo |
| 1EB | 1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-trans-4- | | | | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

| Ejemplo | Nombre y estructura | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|-----------------------------|-----|----|---|
| | metoxipirrolidin-3-amina | | | | |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B |
| | | | | | y trans-4-metoxipirrolidin-3-amina |

3.2. Compuestos del ejemplo 2:



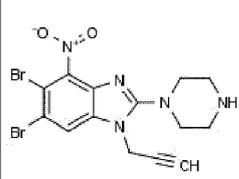
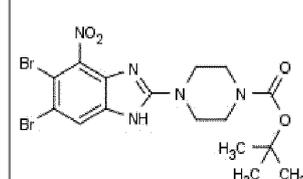
5

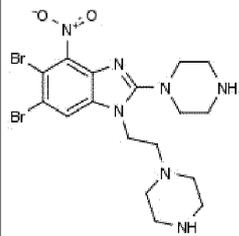
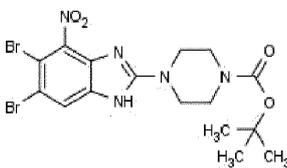
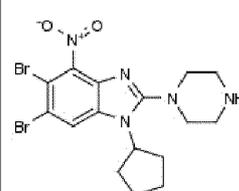
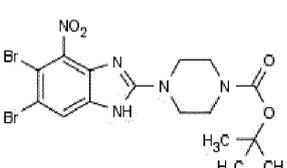
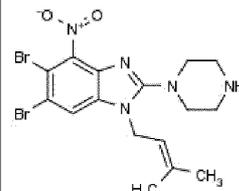
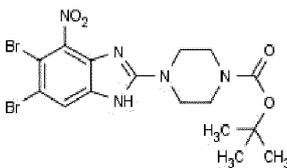
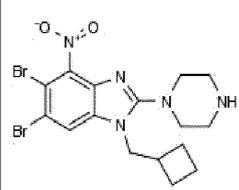
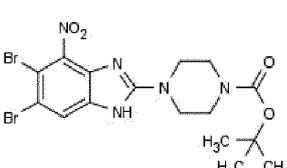
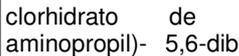
clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 2A):

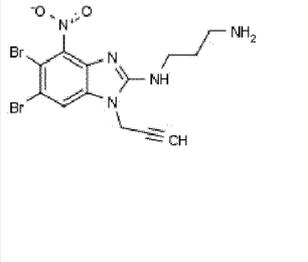
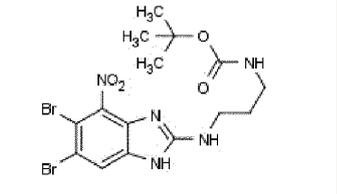
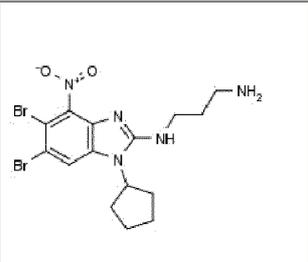
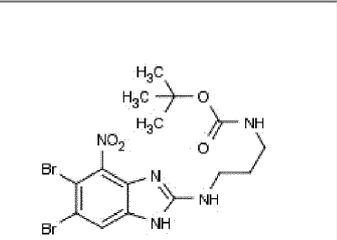
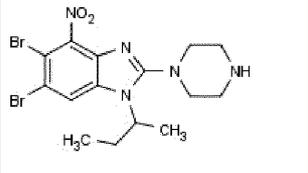
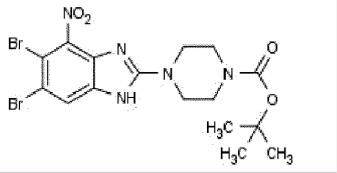
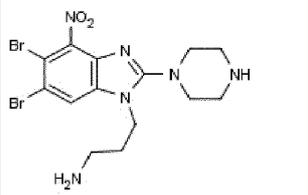
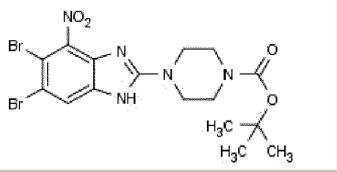
se disolvió 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Método 4A) (0,4mmol, 200mg) en acetonitrilo (5ml). A continuación, se añadió NaOH (0,5mmol, 19 mg). Se agitó la mezcla a TA durante 0,5 h. Entonces se añadió 2-Iodopropano (32mmol, 538mg) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a 85°C en un tubo sellado hasta que se completó la reacción (18 horas) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se llevo el producto a acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:4). El producto obtenido (0,3mmol, 180mg) se disolvió en MeOH (3ml), entonces se añadió cloruro de hidrógeno, (4M en 1,4-dioxano,1ml) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. Se filtró el sólido y se lavó con Et₂O para dar clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (130mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 4,62 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 3,47 - 3,44 (m, 4H), 3,28 - 3,26 (m, 4H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 6H); m/z 472; tr 2,4.

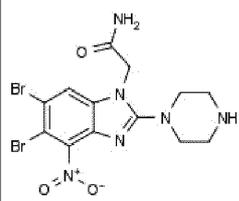
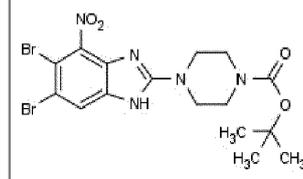
20

Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del ejemplo 2A, usando los materiales de partida apropiados.

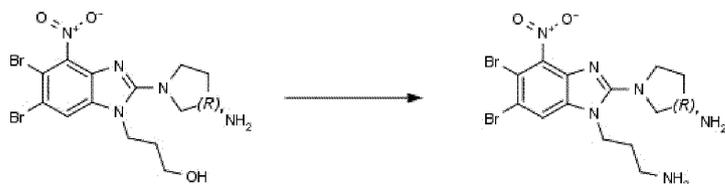
| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|---|---|--------|-----|--|
| 2B | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-yn-1-il)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 5,10 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 4H), 3,61 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 4H). | 443, 9 | 2,5 | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4A |
| |  | | | |  |
| | | | | | y bromuro de propargilo (comercial) |
| 2C | clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-[2-(piperazin-1-il)etil]-1H- | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,92 (bs, 2H), | 473, 9 | 3,0 | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|---|--------|-----|--|
| | 1,3-benzodiazol  | 9,44 (bs, 2H), 8,45 (s, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 8H), 3,56 - 3,49 (m, 8H). | | | terc-butilo Método 4A  y 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (comercial) |
| 2D | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-ciclopentil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,41 (bs, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,72 (p, J= 9,0 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 4H), 3,31-3,22 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 4H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,73 (dt, J = 11,2, 4,6 Hz, 2H). | 473, 9 | 6,6 | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4A  y ciclopentilo yoduro de (comercial) |
| 2E | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol  | - | 473, 9 | 3,3 | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4A  y 1-bromo-3-metil-but-2-eno (comercial) |
| 2F | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(ciclobutilmetil)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 4,21 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 5,9, 3,9 Hz, 4H), 2,89 - 2,85 (m, 4H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 4H), 1,75 - 1,68 (m, 2H). | 459, 9 | 2,9 | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4A  y bromuro de metilciclobutilo |
| 2G | clorhidrato de N-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-1,3-benzodiazol-2-ilideno  | - | 461, 9 | 3,2 | N-{3-[(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-ilideno)]propil}amino |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H (400MHz) | RMN | m/z | RT | MDP |
|---------|---|----------------------------|-----|--------|-----|--|
| | 4-nitro-1-(prop-2-in-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | | | | | il)amino]propil} carbamato de terc-butilo |
| |  | | | | |  Método 4C y bromuro de propargilo |
| 2H | clorhidrato de N-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-1-ciclopentil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | - | | 463 | 2,3 | N-{3-[(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]propil}carbamato de terc-butilo |
| |  | | | | |  Método 4C y yoduro de ciclopentilo |
| 21 | clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(butan-2-il)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol | - | | 486, 9 | 3,4 | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4A |
| |  | | | | |  y bromuro de 2-butilo |
| 2J | clorhidrato de 3-[5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]propan-1-amina | - | | 462, 9 | 1,9 | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4A |
| |  | | | | |  y bromopropil)carbamato N-(3-de |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H (400MHz) | RMN | m/z | RT | MDP |
|---------|---|----------------------------|-----|-----|----|--|
| | | | | | | terc-butilo |
| 2L | 2-[5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]acetamida | | | | | 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4A |
| |  | | | | |  |
| | | | | | | y 2-bromoacetamida |

3.3. Compuestos del ejemplo 3:



5

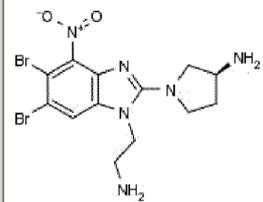
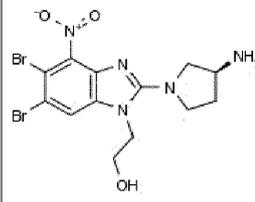
(3R)-1-[1-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina (Ejemplo 3A):

Se agitó una suspensión de 3-{2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}propan-1-ol (53,2 mg, 0,115 mmol) en MeOH/trietilamina (7:1 v/v, 3,1 mL) a 0 °C durante 10 min. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (67,8 mg, 0,264 mmol) en MeOH (1,3 mL) lentamente durante 10 min bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 16 h hasta completación (comprobado mediante TLC, AcOEt-Hex : 4-1). Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el sólido obtenido en CH₂Cl₂ (4 mL) y la disolución resultante se lavó con agua (3 mL x 3). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para dar N-[(3R)-1-[5,6-dibromo-1-(3-hidroxipropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (62,9 mg, 0,108 mmol, 97 %). Se disolvió sin ninguna purificación adicional en tetrahidrofurano anhidro (1,1 mL) con trifenilfosfina (32,3 mg, 2,0 mmol) y ftalimida (58,0 mg, 2,0 mmol). Se añadió una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (48 µL, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 mL) gota a gota con agitación durante la noche a temperatura ambiente. De este modo, se eliminó el disolvente mediante evaporación y el residuo se llevó a CH₂Cl₂ (4 mL), se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre magnesio sulfato, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice se eluyó con mezcla de acetato de etilo -hexano (4:1) para obtener N-[(3R)-1-[5,6-dibromo-1-(3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propil]-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (72,6 mg, 0,102 mmol, 99 %). m/z = 693,0, tr = 3,7 min. Se suspendió en etanol absoluto (3,0 mL) y se añadió lentamente una disolución de monohidrato de hidrazina (50,4 µL, 1,017 mmol) en etanol absoluto (1,0 mL). La mezcla se puso a reflujo durante 2,0 h. La evaporación del disolvente dio un sólido que se disolvió añadiendo HCl 4,4 M en etanol (4,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (18 h) mediante LC-MS. Se añadió dietil éter (5,0ml), se eliminó por filtración el producto, se lavó con dietil éter, se secó y se purificó mediante HPLC preparativa para dar (3R)-1-[1-(3-aminopropil)-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina. m/z 462,9; tr 1,8 min.

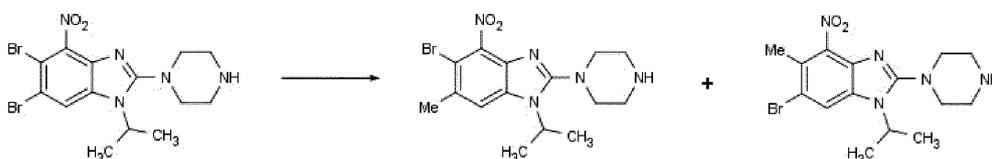
30

Se preparó el compuesto siguiente mediante el procedimiento del ejemplo 3A, usando los materiales de partida apropiados.

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H (400MHz) | RMN | m/z | tr | MDP |
|---------|--|----------------------------|-----|-----|----|---|
| 3B | (3S)-1-[1-(2-aminoetil)-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3- | | | | | 2-{2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}etan-1-ol |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | tr | MDP |
|---------|---|-----------------------------|-----|----|--|
| | amina | | | | |
| |  | | | |  |

3.4. Compuestos del ejemplo 4:



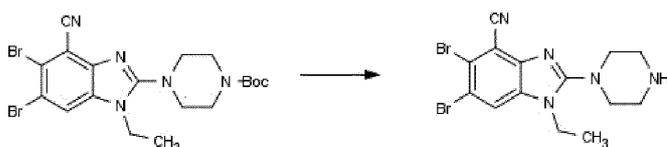
5

5-metil-6-bromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 4A) y 5-bromo-6-metil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 4B (no reivindicado)):

Se suspendió 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 2A) (0,08mmol, 50mg) en una mezcla de 1,4-dioxano/H₂O (10:1) (1,5ml). Se añadieron ácido metil borónico (0,2mmol, 39,5mg) y Cs₂CO₃ (0,16mmol, 34,5mg). La mezcla de reacción se lavó con argón durante 5 min. Entonces se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). Se agitó la mezcla resultante a 130°C hasta que se completó la reacción (16 horas) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el producto en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificaron los productos sobre HPLC para dar 5-bromo-6-metil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol trifluoroacetato (10 mg). m/z 383,9; tr 2,5; 5-metil-6-bromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (5mg) m/z 383,9, tr 2,6; ¹H RMN (300 MHz, dmsO) δ 9,19 (bs, 2H), 8,13 (s, 1H), 4,59 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 4H), 3,31 - 3,21 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

20

3.5. Compuestos del ejemplo 8:

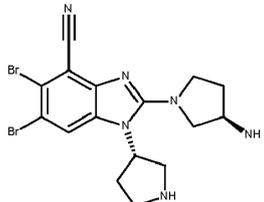
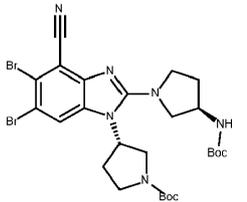


25 clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo (Ejemplo 8A):

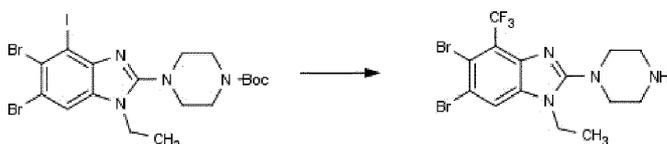
Se disolvió 4-(5,6-dibromo-4-ciano-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Método 8A) (900mg, 2,18mmol) en 1,4-dioxano (5,0ml) y se añadió HCl 4M en dioxano(2,0ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (18hrs) mediante CL/EM. Se añadió dietil éter (10,0ml), se eliminó el producto por filtración, se lavó con dietil éter y se secó para dar clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo (820mg, 1,8mmol) ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,47 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 - 3,62 (m, 4H), 3,29 (s, 4H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), m/z 413,9; tr 2,2.

35 Se preparó el ejemplo siguiente mediante el procedimiento del ejemplo 8A, usando los materiales de partida apropiados:

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|-----------------------------|-------|-----|---|
| 8G | 2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6-dibromo-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-1,3- | | 454,9 | 1,6 | (3S)-3-{5,6-dibromo-2-[(3R)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]pirrolidin-1-il}-4-ciano-1H-1,3- |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|---|-----------------------------|-----|----|--|
| | benzodiazol-4-carbonitrilo | | | | benzodiazol-1-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo |
| |  | | | |  |

3.6. Compuestos del ejemplo 9:

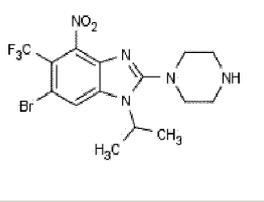
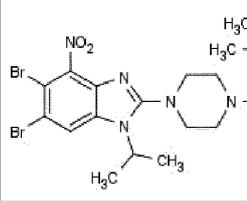


5

clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-2-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 9A):

Se disolvieron 4-(5,6-dibromo-1-etil-4-iodo-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150mg, 0,24mmol) 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,092ml, 0,73mmol) y yoduro de cobre (I) (4,7mg, 0,024mmol) en DMF (3,0ml). Se agitó la mezcla resultante a 150 °C en condiciones de microondas hasta que se completó la reacción (10min) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1). Se disolvió el producto en 1,4-dioxano (1,0ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (1,0ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (18hrs) mediante CL/EM. La mezcla se concentró a vacío y se purificó sobre HPLC para dar clorhidrato de 5,6-dibromo-1-etil-2-(piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol (22mg, 0,05mmol). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,21 (bs, 2H), 8,23 (s, 1H), 4,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 4H), 3,29 (bs, 4H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H); m/z 456,8; tr 3,1.

20 Se preparó el ejemplo siguiente mediante el procedimiento del ejemplo 9A, usando los materiales de partida apropiados (no reivindicado):

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|---|-------|-----|---|
| 9B | 6-bromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,94 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 3,27 (s, 4H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 421,9 | 2,7 | N-[1-(4-amino-5,6-dibromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo: |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 12A |

3.7. Compuestos del ejemplo 21:



5

trifluoroacetato de 5,6-dibromo-1-ciclopropil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 21A):

Se disolvió 4-(5,6-dibromo-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150mg, 0,33mmol) en dicloroetano (5,0ml). Se añadieron ácido ciclopropilborónico (56mg, 0,65mmol), acetato de cobre (II) (59mg, 0,33mol), 2,2'-bipiridina (51mg, 0,65mmols) y carbonato de sodio (70mg, 0,65mmol). Se agitó la mezcla resultante a 60°C hasta que se completó la reacción (3 días) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se llevó el producto a DMC y se lavó con agua. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:4). Se disolvió el producto en ácido sulfúrico (conc.) (2,0ml) y se agitó a 0°C durante 30min, entonces se añadió nitrato de potasio (12mg, 0,12mmol) de una vez y se agitó a 0°C durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción (16hrs). Se vertió la mezcla en hielo. Se llevó el producto a DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto sobre HPLC para dar trifluoroacetato de 5,6-dibromo-1-ciclopropil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol (3,2mg, 0,007mmol); m/z 455,9; tr 3 min.

20

3.8. Compuestos del ejemplo 22:



25

4-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-2-ona (Ejemplo 22A):

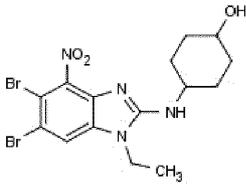
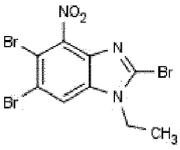
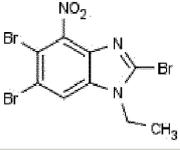
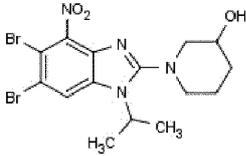
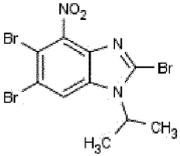
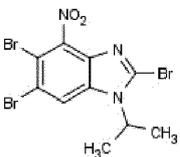
Se disolvieron 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (100mg, 0,23mmol) y 2-piperazinona (117mg, 1,17mmol) en EtOH (3,0ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura de 170°C en condiciones de microondas hasta que se completó la reacción (20min) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se eliminó el producto por filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-2-ona (97mg, 0,22mmol); m/z 462,9; tr 3,1 min.

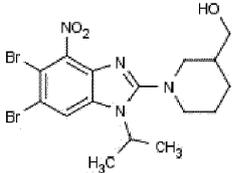
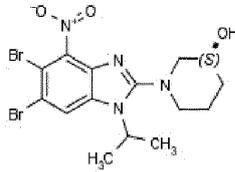
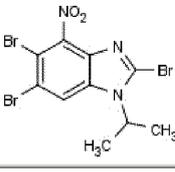
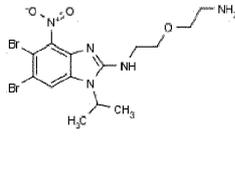
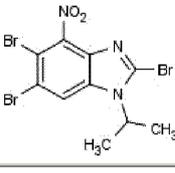
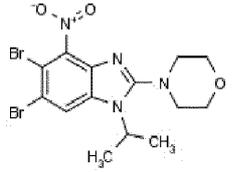
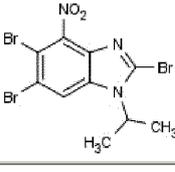
30

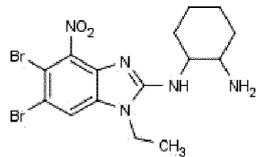
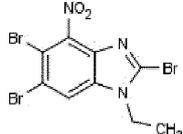
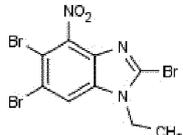
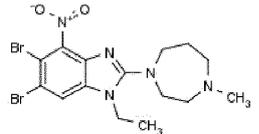
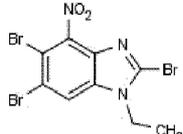
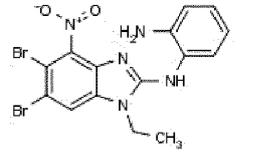
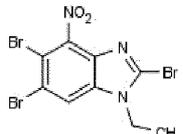
Se prepararon los ejemplos siguientes mediante el procedimiento del ejemplo 22A, usando los materiales de partida apropiados:

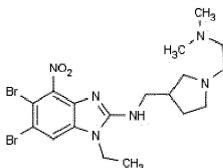
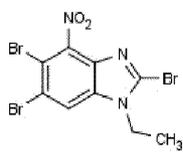
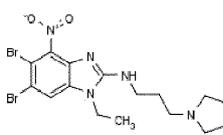
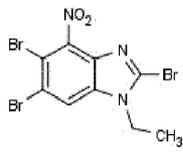
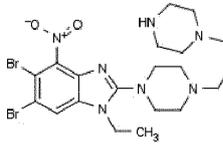
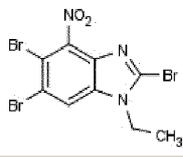
35

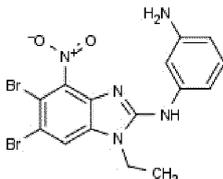
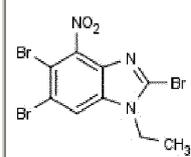
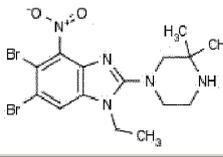
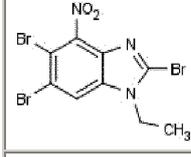
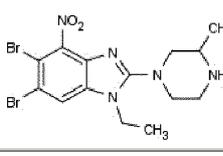
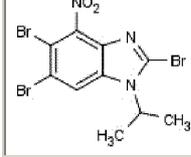
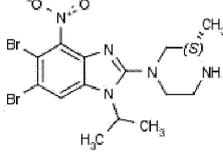
| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| 22B | 4-[(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]ciclohexan-1-ol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,85 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (dtd, J = 15,2, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J = 21,1, 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,44- 1,34 (m, 2H), 1,29 - 1,21 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 447,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3- benzodiazol |
| | | | | | |

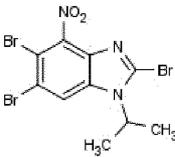
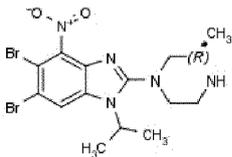
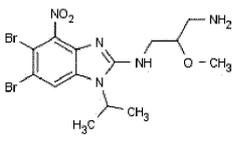
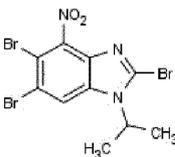
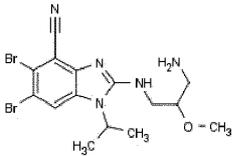
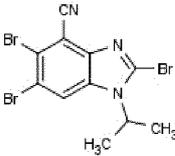
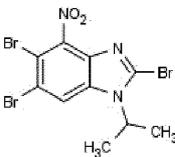
| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| |  | | | |  Método 3A y 4-aminociclohexan-1-ol |
| 22F | (3S)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)pirrolidin-3-ol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,96 (s, 1H), 5,05 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 1H), 3,50 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,00 (dtd, J = 12,9, 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 379,8 | 2,2 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3A y (3 S)-pirrolidin-3-ol |
| 22G | 1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-ol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,18 (s, 1H), 4,93 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,55 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 12,2, 3,6 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 11,2, 4,2 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 12,5, 10,0, 2,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 12,2, 8,4 Hz, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,53 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 6H), 1,44 - 1,34 (m, 1H). | 476,9 | 3,5 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3B y piperidin-3-ol |
| 22H | {1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-il}metanol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,29 (dd, J = 10,6, 8,1 Hz, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 12,4, 10,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,61 (m, 4H), 1,54 (dd, J = 20,4, 6,9 | 428,9 | 3 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  |

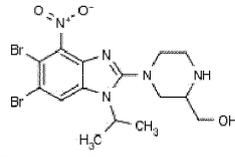
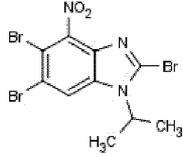
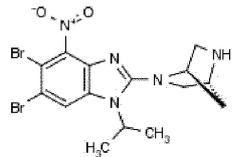
| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|---|---|-------|-----|---|
| | | Hz, 6H), 1,21 - 1,13 (m, 1H). | | | |
| |  | | | | Método 3B y piperidin-3-il-metanol |
| 221 | (3S)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-ol | - | 465,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B (3S)-piperidin-3-ol |
| 22J | N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,04 (bs, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 4,84 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 4H), 3,56 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (bs, 2H), 1,48 (d, J= 6,9 Hz 6H). | 448,8 | 3,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B y 2-(2-aminoetoxi)etanamina |
| 22K | 5,6-dibromo-2-(morfolin-4-il)-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 4,61 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,74 (m, 5H), 3,23 - 3,20 (m, 4H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 6H). | 427,9 | 5,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  |
| | | | | | Método 3B y morfolina |
| 22L | 1-N-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)ciclohexano-1,2-diamina | - | 461,9 | 2,9 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| |  | | | |  Método 3A y 1,2-ciclohexanodiamina |
| 22M | 5,6-dibromo-1-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 4H), 2,70 (dd, J = 6,2, 3,4 Hz, 2H), 2,56 - 2,54 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95- 1,90 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 461,9 | 2,5 |  Método 3A y N-metilhomopiperazina |
| |  | | | | |
| 22N | 1-N-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)benceno-1,2-diamina | - | 455,8 | 3,2 |  Método 3A y orto-fenilenodiamina |
| |  | | | | |
| 22O | 5,6-dibromo-N-({1-[2-(dimetilamino)etil]pirrolidin-3-il}metil)-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | - | 519 | 2,3 |  Método 3A y {1-[2-(dimetilamino)etil]pirrolidin-3-il}metanamina |

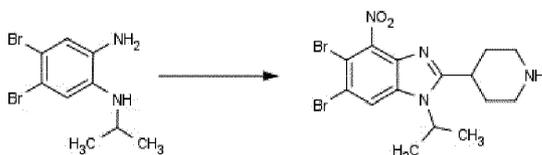
| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|--|-------|-----|---|
| |  | | | | |
| 22P | 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-N-[3-(pirrolidin-1-il)propil]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 7,59 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,41 (dd, J = 12,3, 6,8 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 12,3 Hz, 6H), 1,81 - 1,77 (m, 2H), 1,71 (bs, 4H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 475,9 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | |
| |  | | | | Método 3A 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina |
| 22R | 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-2-{4-[3-(piperazin-1-il)propil]piperazin-1-il}-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,83 (bs, 2H), 8,23 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 16H), 3,33 - 3,26 (m, 4H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | 560 | 2,2 |  2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | Método 3A y 1-[3-(piperazin-1-il)propil]piperazina |
| 22V | 1-N-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)bencono-1,3-diamina | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). | 462 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | Método 3A y meta-fenilenodiamina |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|---|--|-------|-----|---|
| |  | | | | |
| 22W | 5,6-dibromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,40 - 3,25 (m, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | 447,9 | 2,5 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3A y 2,2-dimetilpiperazina |
| |  | | | | |
| 22X | 5,6-dibromo-1-etil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,35 (bs, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,19 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,46 (ddd, J = 9,9, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 22,3, 9,7 Hz, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H). | 433,9 | 1,6 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3A y 2-metilpiperazina |
| |  | | | | |
| 22Z | 5,6-dibromo-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 4,54 (dq, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,88 (tdd, J = 13,5, 10,0, 7,2 Hz, 4H), 2,58 (dd, J = 11,8, 10,3 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 477,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3B y (2S)-2-metilpiperazina |
| |  | | | | |
| 22AA | 5,6-dibromo-2-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol | - | 461,8 | 3 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|---|---|-------|-----|--|
| |  | | | | |
| |  | | | | Método 3B y (2R)-2-metilpiperazina |
| 22AB | N-(3-amino-2-metoxipropil)-5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina | - | 465,8 | 2,7 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | |
| |  | | | | Método 3B y 2-metoxi-1,3-diaminopropano |
| 22AC | 2-[(3-amino-2-metoxipropil)amino]-5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | - | 445,9 | 2,3 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo |
| |  | | | | |
| |  | | | | Método 8B y 2-metoxi-1,3-propilenodiamina |
| 22AD | {4-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperazin-2-il}metanol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,19 (bs, 1H), 8,78 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,52 (bs, 1H), 4,63 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 11,6,5,6 Hz, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,26 (ddd, J = 14,1, 10,0, 4,2 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 13,6, 10,7 Hz, 1H), 1,54 (dd, J = 26,9, | 477,9 | 2,6 | 2,5,6-tribromo-1-(2-propil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | Método 3B y piperazin-2-ilmetanol |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|---|-----------------------------|-----|----|---|
| | | 6,9 Hz, 6H). | | | |
| |  | | | | |
| 22AE | 5,6-dibromo-2-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]-4-nitro-1-(propan-2-yl)-1H-1,3-benzodiazol | | | |  Método 3B y (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2,2,1] heptano |
| |  | | | | |

3.9. Compuestos del ejemplo 26:



5

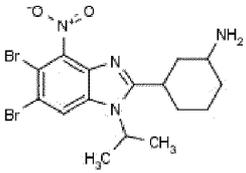
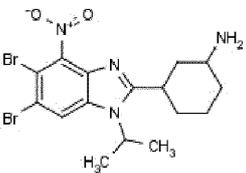
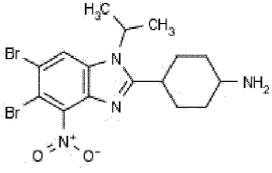
5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperidin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-1,3-benzodiazol (Ejemplo 26A):

4,5-dibromo-1-N-(propan-2-yl)benzene-1,2-diamina (2,8g, 9,1mmol) y ácido isonipecónico (1,17g, 9,1mmol) se llevaron a ácido fosfórico (17,82g, 0,18mol). Se agitó la mezcla resultante a 180°C durante 3,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se diluyó con agua hasta 200ml. La disolución se basificó hasta pH 14,0 usando NaOH sólido. El precipitado resultante se eliminó por filtración a continuación y se lavó varias veces con MeOH. El filtrado se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre Al₂O₃ (básico) usando DCM/MeOH/NH₃ sat. en MEOH (25:15:1). El producto obtenido (8,7mmol, 3,9g) se disolvió en H₂SO₄ conc. (30ml). A continuación se añadió KNO₃ (8,7mmol, 0,89g) de una vez a 0° C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 3h y a TA durante la noche. Entonces se vertió la mezcla en hielo. Se filtró el producto y se lavó con agua. Se purificó el producto sobre Al₂O₃ (básico) usando DCM/MeOH/NH₃ sat. en MEOH (25:15:1) para dar 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperidin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-1,3-benzodiazol (1,9g). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,74 (bs, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (bs, 1H), 4,94 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,08 (bs, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 6H). m/z 446,8; tr 2,7min.

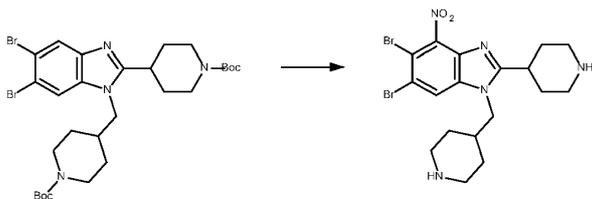
20

Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del ejemplo 26A, usando los materiales de partida apropiados.

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|--|-----------------------------|-----|----|--|
| 26B | Diaestereoisómero I de 3-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-yl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]ciclohexan-1-amina | | | | ácido 3-aminociclohexano-1-carboxílico |

| Ejemplo | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|---------|---|-----------------------------|-----|----|--|
| |  | | | | |
| 26C | Diaestereoisómero II de 3-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclohexan-1-amina | | | | ácido 3-aminociclohexano-1-carboxílico |
| |  | | | | |
| 26D | 4-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclohexan-1-amina | | | | ácido 4-aminociclohexano-1-carboxílico |
| |  | | | | |

3.10. Compuestos del ejemplo 27:



5

5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperidin-4-il)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol (27A):

Se disolvió 4-[5,6-dibromo-1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il)metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Método 16A) (0,04mmol, 20 mg) en H₂SO₄ concentrado (1ml). Entonces se añadió KNO₃ (0,07mmol, 6,6 mg) de una vez a 0 ° C. Se agitó la mezcla resultante a 0 ° C durante 3h y a TA durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo. Se purificó el producto sobre HPLC preparativa para dar el compuesto trifluoroacetato de 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperidin-4-il)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol (10mg).; m/z 502,0; tr 1,9 min.

15 3.11. Métodos para preparar compuestos según la presente invención

3.11.1. Método 1:

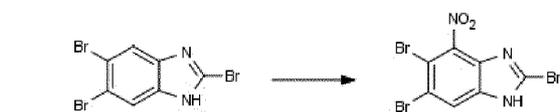


20

2,5,6-tribromo-1H-1,3-benzodiazol:

Se suspendió 2-bromo-1H-1,3-benzodiazol (170 mmol, 33,5 g) en acetonitrilo (400ml). Entonces se añadió NBS (357mmol, 63,55g) en acetonitrilo (300ml). Se agitó la mezcla resultante a TA hasta que se completó la reacción (24 horas) mediante CL/EM. Se filtró el producto y se lavó con acetonitrilo. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:4) para dar el compuesto 2,5,6-tribromo-1H-1,3-benzodiazol (56g). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H); m/z 356,7; tr 3,0 min.

3.11.2. Método 2A:



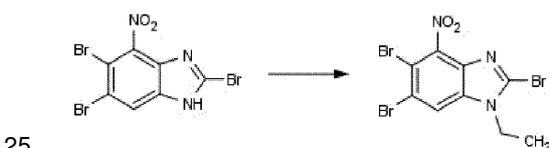
2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol:

Se disolvió 2,5,6-tribromo-1H-1,3-benzodiazol (Método 1)(1,4mmol, 500mg) en H₂SO₄ concentrado (4ml). Entonces se añadió KNO₃ (1,7mmol, 171mg) de una vez a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 3h y a TA durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo. Se filtró el producto y se lavó con agua para dar el compuesto 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (487mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 14,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H); m/z 399,7; tr 3,0min.

Se preparó el compuesto siguiente mediante el procedimiento de Método 2A, usando los materiales de partida apropiados:

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|--------|--|-----------------------------|-------|-----|--|
| 2B | 2-bromo-5,6-dicloro-1-etil-4-nitro-1,3-benzodiazol | - | 339,7 | 3,5 | 2-bromo-5,6-dicloro-1-etil-1,3-benzodiazol |
| | | | | | |
| | | | | | Método 3J |

3.11.3. Método 3A:

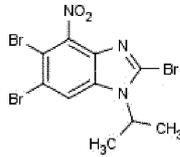
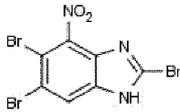
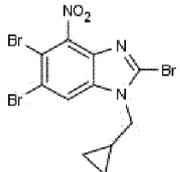
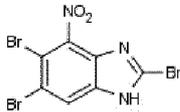
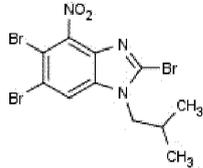
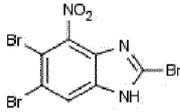
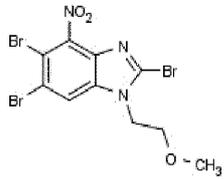
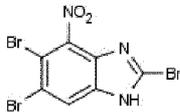
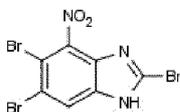


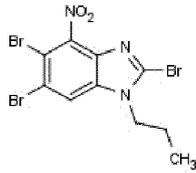
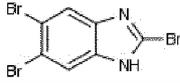
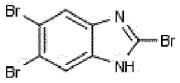
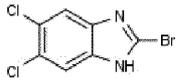
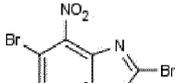
2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol

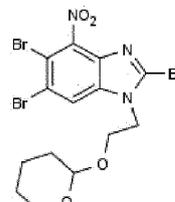
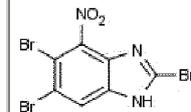
Se disolvió 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (Método2) (28mmol, 10g) en acetonitrilo (200ml), y se añadió entonces NaOH (33,8mmol, 1,35g). Se agitó la mezcla resultante a temperatura durante 0,5h. A continuación se añadió 2-yodoetano (225mmol, 35,16g), y la mezcla se calentó hasta 85°C hasta que se completó la reacción (20h) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se llevó el producto a acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1) para dar el compuesto 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H); m/z 427,8; tr 3,5min.

Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del método 3A, usando los materiales de partida apropiados:

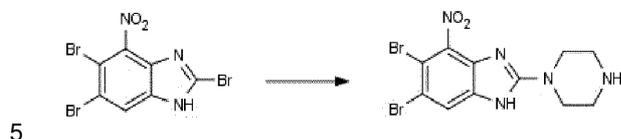
| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|--------|---|-----------------------------|-------|-----|--|
| 3B | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol | - | 441,7 | 3,7 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol: |

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|--------|---|--|-------|------|--|
| |  | | | |  Método 2A y yoduro de Isopropilo (comercial) |
| 3C | 2,5,6-tribromo-1-(ciclopropilmetilo)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 4,25 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H), 0,55 - 0,51 (m, 2H), 0,50 - 0,48 (m, 2H). | 455,8 | 4,0 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol: |
| |  | | | |  Método 2A y yoduro de metilciclopropilo (comercial) |
| 3D | 2,5,6-tribromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H). | 455,8 | 3,9 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol: |
| |  | | | |  Método 2A y yoduro de isobutilo (comercial) |
| 3E | 2,5,6-tribromo-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | - | 457,7 | 15,4 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol: |
| |  | | | |  Método 2A y 1-Bromo-2-metoxietano (comercial) |
| 3F | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-propil-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 4,28 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). | 441,8 | 3,7 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol: |
| | | | | |  Método 2A y yoduro de |

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|--------|---|---|-------|-----|---|
| |  | | | | 1-propilo (comercial) |
| 3G | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,91 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H). | 396,7 | 3,7 | 2,5,6-tribromo-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | Método 1 y yoduro de isopropilo |
| 3H | 2,5,6-tribromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,29 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). | 384,7 | 3,4 | 2,5,6-tribromo-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | Método 1 y yoduro de etilo |
| 3J | 2-bromo-5,6-dicloro-1-etil-1,3-benzodiazol | - | 294,7 | | 2-bromo-5,6-dicloro-3H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | Método 14A y yoduro de etilo |
| 3K | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-[3-(oxan-2-iloxi)propil]-1H-1,3-benzodiazol | - | 543,7 | 3,8 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol: |
| |  | | | | Método 2A y 2-(3-bromopropoxi)oxano (comercial) |
| 3L | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1-[2-(oxan-2-iloxi)etil]-1H-1,3-benzodiazol | - | 527,7 | 3,7 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol: |

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|--------|---|-----------------------------|-----|----|--|
| |  | | | |  Método 2A y 2-(3-bromoetoxi)oxano (comercial) |

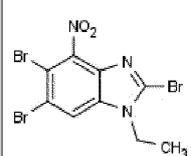
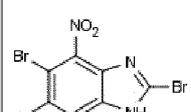
3.11.4. Método 4A:

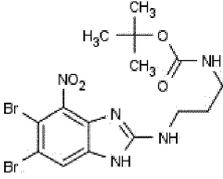
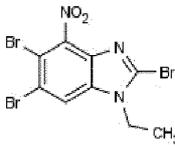
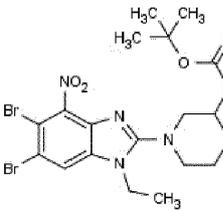
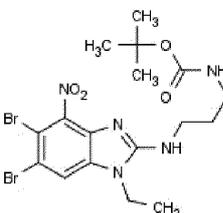
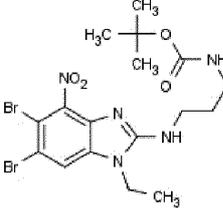
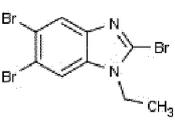


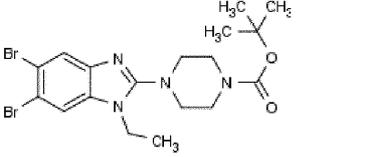
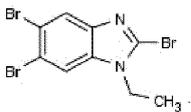
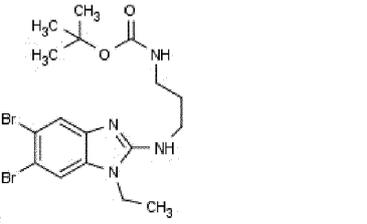
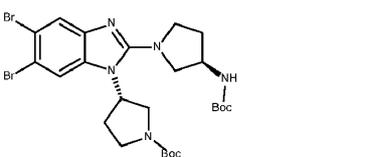
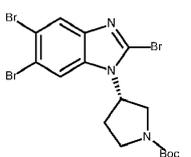
4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo:

10 Se disolvió 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (Método 2A) (17,5mmol,7g) en EtOH (30ml) con N-Boc-piperazina (52,5mmol, 9,78g). Se agitó la mezcla resultante a 120°C hasta que se completó la reacción (8h) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (99:1) para dar 4-(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6g). m/z 405,8; tr 2,4 min.

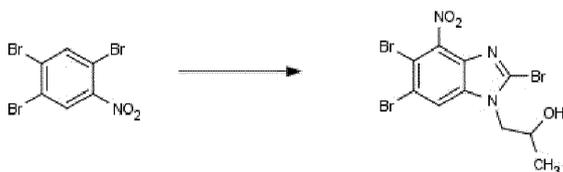
15 Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del ejemplos 4A, usando los materiales de partida apropiados:

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|--------|---|---|-------|-----|--|
| 4B | 4-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,09 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,55-3,47 (m, 4H), 3,24-3,20 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | 533,9 | 3,9 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 3A y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo |
| 4C | N-{3-[(5,6-dibromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)amino]propil}carbamato de terc-butilo | - | 494,1 | 3,5 | 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol  Método 2A y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo |

| Método | Compuesto | ¹ H (400MHz) | RMN | m/z | RT | MDP |
|--------|--|----------------------------|-----|-------|-----|--|
| |  | | | | | |
| 4D | N-[1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo | - | | 548,0 | 3,9 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | | |
| |  | | | | | Método 3A y N-(piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo |
| 4E | N-{3-[(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]propil} carbamato de terc-butilo | - | | 522,0 | 3,6 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | | | Método 3A y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo |
| |  | | | | | |
| 4F | 4-(5,6-dibromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo | | | 489,0 | 3,5 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol (Método 3H) |
| |  | | | | | |
| |  | | | | | Método 3H y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo |

| Método | Compuesto | ¹ H (400MHz) | RMN | m/z | RT | MDP |
|--------|--|----------------------------|-----|-------|-----|--|
| |  | | | | | |
| 4G | N-{3-[(5,6-dibromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]propil} carbamato de terc-butilo | | | 476,9 | 2,8 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol |
| | | | | | |  |
| | | | | | | Método 3H |
| |  | | | | | y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo |
| 4H | (3S)-3-{5,6-dibromo-2-[(3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]pirrolidin-1-il]-1H-1,3-benzodiazol-1-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo | | | 630,1 | 3,2 | (3S)-3-(2,5,6-tribromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo Método 17A |
| |  | | | | |  |

3.11.5. Método 5A:



5

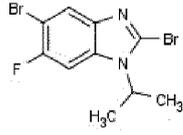
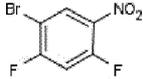
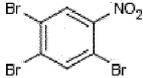
1-(2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-1-yl)propan-2-ol:

Se disolvió 1,2,4-tribromo-5-nitrobenzene (10mmol, 2,5g) en THF (75ml). Se añadieron trietilamina (7,6mmol, 773mg) y amino-2-propanol (7,6 mmol, 574 mg). Se agitó la mezcla resultante a 45 °C hasta que se completó la reacción (24 horas) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:4). El producto obtenido (1,5g, 4mmol) se suspendió en una mezcla de EtOH, AcOH y H₂O (2:2:1), entonces se añadieron virutas de hierro (17mmol, 0,947mg). La mezcla se sonicó durante 5 horas. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1). El producto obtenido se suspendió en EtOH (30ml), y se añadió H₂O (2ml). A continuación se añadió xantogenato de potasio etilo (3,8mmol, 608mg) de una vez. Se agitó la mezcla resultante a 85 °C hasta que se completó la

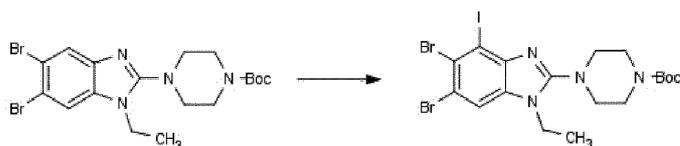
15

reacción (24 horas) mediante CL/EM. Se enfrió la reacción hasta 60°C, y se añadió H₂O (30ml), seguido de la adición de H₂O/AcOH (2:1). Se dejó enfriar la mezcla hasta TA, y se filtró el sólido y se lavó con H₂O. El producto obtenido (2mmol, 740mg) se disolvió en MeOH (20ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido hidrobromico (0,4ml), entonces se añadió bromo (8mmol, 1,3g). Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche, entonces se añadió Na₂SO₄. A continuación se evaporó el MeOH. Se extrajo la capa acuosa con DCM. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1). El producto obtenido (1mmol, 400mg) se disolvió en H₂SO₄ concentrado (7ml). A continuación se añadió KNO₃ (1,1mmol, 118mg) de una vez a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 3h y a TA durante la noche. Entonces se vertió la mezcla en hielo. Se filtró el producto y se lavó con agua. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (95:5) para dar 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-ol)-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (200mg). m/z 457,7; tr 3,3.

Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del método 5A, usando los materiales de partida apropiados:

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MH z) | m/z | RT | MDP |
|--------|---|------------------------------|-------|-----|---|
| 5B | 2,5-dibromo-6-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-Benzodiazol | - | 336,8 | 3,4 | 1 -bromo-2,4-difluoro-5-nitrobenzoceno |
| |  | | | |  Comercial y isopropilo amina |
| 5C | 2,5,6-tribromo-1-ciclobutil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol | - | 453,7 | 3,8 | 1,2,4-tribromo-5-nitrobenzoceno |
| |  | | | |  comercial y ciclobutil amina |

3.11.6. Método 7A:

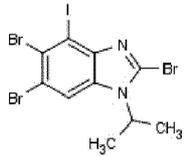
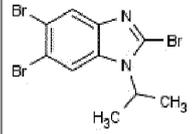
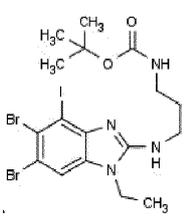
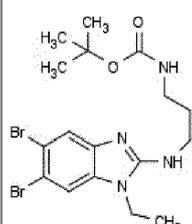
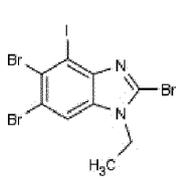
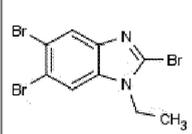
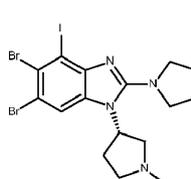
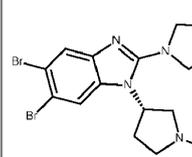


4-(5,6-dibromo-1-etil-4-iodo-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo:

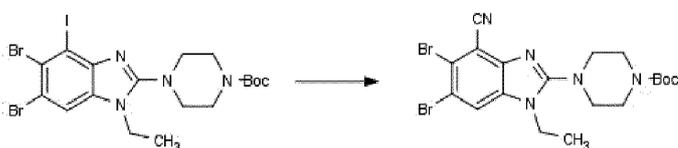
Se disolvió 4-(5,6-dibromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6mmol, 3g) en THF anhidro (20ml). La mezcla resultante se enfrió hasta -78°C, entonces se añadió complejo de magnesio/cloruro de cloro-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-litio gota a gota a esta temperatura. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 2 horas. La mezcla se dejó templar hasta -20°C y se añadió una disolución 1M de I₂ en THF gota a gota. La mezcla se templó hasta TA y se agitó durante 1,5h. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo/NH₄Cl, entonces se añadió Na₂SO₃ saturado. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo.

Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1) para dar 4-(5,6-dibromo-1-etil-4-iodo-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5g). m/z 614,8; tr 4,4 min.

Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del método 7A, usando los materiales de partida apropiados:

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MHz) | m/z | RT | MDP |
|--------|---|-----------------------------|-------|-----|--|
| 7B | 2,5,6-tribromo-4-iodo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol | | 524,6 | 4,0 | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3G |
| 7C | N-{3-[(5,6-dibromo-1-etil-4-iodo-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]propil} carbamato de terc-butilo | | 602,9 | 4,3 | N-{3-[(5,6-dibromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]propil}carbamato de terc-butilo |
| |  | | | |  Método 4G |
| 7E | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-iodo-1,3-benzodiazol | | 510,6 | 3,6 | 2,5,6-tribromo-1-etil-1H-1,3-benzodiazol |
| |  | | | |  Método 3H |
| 7F | (3S)-3-{5,6-dibromo-2-[(3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]pirrolidin-1-il]-4-iodo-1H-1,3-benzodiazol-1-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo | - | 756 | 4,3 | (3S)-3-{5,6-dibromo-2-[(3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]pirrolidin-1-il]-1H-1,3-benzodiazol-1-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo Método 4H |
| |  | | | |  |

3.11.7. Método 8A:

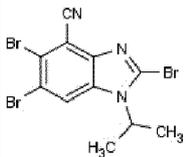
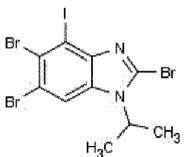
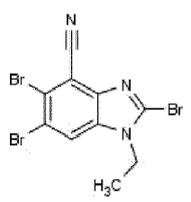
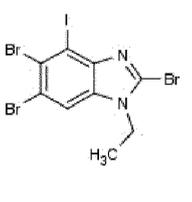
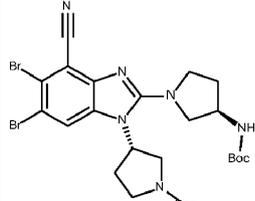
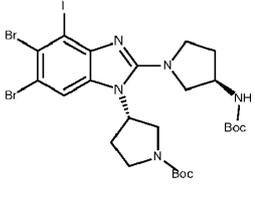


4-(5,6-dibromo-1-etil-4-ciano-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo:

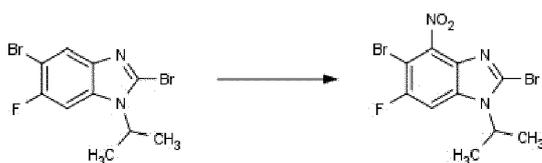
5 Se disolvió 4-(5,6-dibromo-1-etil-4-iodo-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,2mmol, 100mg) en acetonitrilo (1,5ml). Entonces se añadió cianuro de cobre (I). Se llevó a cabo la reacción en un microondas a 160°C durante 25min.

10 La mezcla se concentró a vacío. Se llevo el producto a acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:4) para dar 4-(5,6-dibromo-1-etil-4-ciano-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80mg). m/z 423,7; tr 3,3 min.

15 Se prepararon los compuestos siguientes mediante el procedimiento del método 8A, usando los materiales de partida apropiados:

| Método | Compuesto | ¹ H RMN (400MH z) | m/z | RT | MDP |
|--------|--|------------------------------|-------|-----|---|
| 8B | 2,5,6-tribromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | - | 423,7 | 3,5 | 2,5,6-tribromo-4-iodo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol Método 7B |
| |  | | | |  |
| 8C | 2,5,6-tribromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo | - | 409,7 | 3,2 | 2,5,6-tribromo-1-etil-4-iodo-1,3-benzodiazol Método 7E |
| |  | | | |  |
| 8D | (3S)-3-{5,6-dibromo-2-[(3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]pirrolidin-1-il]-4-ciano-1H-1,3-benzodiazol-1-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo | - | 654,9 | 4,3 | (3S)-3-{5,6-dibromo-2-[(3R)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino]pirrolidin-1-il]-4-iodo-1H-1,3-benzodiazol-1-il}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo Método 7F |
| |  | | | |  |

3.11.8. Método 13:



2,5-dibromo-6-fluoro-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol:

- 5 Se disolvió 2,5-dibromo-6-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (Método 5B) (0,15 mmol, 50mg) en TFA (0,5 ml).Entonces se añadió lentamente HNO₃ (2,9 mmol, 0,12 ml) a TA. Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo. Se filtró el producto y se lavó con agua para dar compuesto 2,5,6-tribromo-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol (487mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 14,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).; m/z 381; tr 3,4.

10

3.11.9. Método 14A:

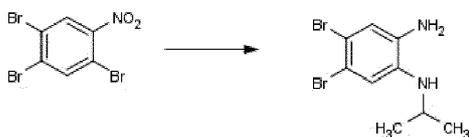


- 15 2-bromo-5,6-dicloro-1H-1,3-benzodiazol:

Se disolvió 5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-tiona (2mmol, 438mg) en MeOH (20ml).La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido bromhídrico (0,4ml), entonces se añadió bromo (8mmol, 1,3g). Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche, entonces se añadió Na₂SO₄. A continuación se evaporó el MeOH. Se extrajo la capa acuosa con DCM. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1) para dar sólido amarillo (1mmol, 260mg), m/z 266,7; tr 2,8 min.

20

3.11.10. Método 15A:

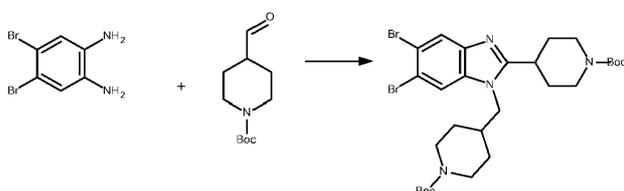


25

se disolvió 1,2,4-tribromo-5-nitrobenzoceno (14mmol, 5g) en i-PrOH (130ml). Se añadieron trietilamina (15,3mmol, 1,55g) y 2-aminopropano (15,3mmol, 0,91g). Se agitó la mezcla resultante a 90°C hasta que se completó la reacción (24 horas) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:4). El producto obtenido (3,33g, 9,85mmol) se suspendió en una mezcla de EtOH, AcOH y H₂O (2:2:1), entonces se añadieron virutas de hierro (49,3mmol, 2,75g). La mezcla se sonicó durante 5 horas. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1). Rendimiento (2,8g) m/z 308, tr. 3,2min.

30

3.11.11. Método 16A:



35

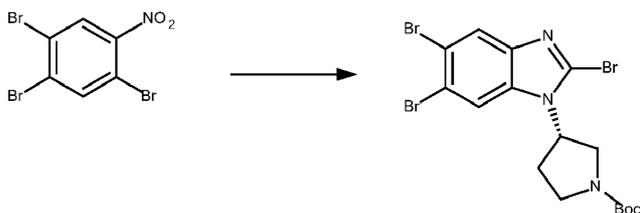
4-[5,6-dibromo-1-({1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}metil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (16A):

40

Se agitaron 4,5-dibromobenceno-1,2-diamina (100mg, 0,38mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160mg, 0,76mmol) durante 1 hora en 2,2,2 trifluoroetanol. Entonces se evaporó el disolvente y se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1/1).Rendimiento: 20mg. m/z 657,1, tr. 4,2 min.

45

3.11.12. Método 17A:



(3S)-3-(2,5,6-tribromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (17A):

- 5 Se disolvió 1,2,4-tribromo-5-nitrobenceno (4,4 mmol, 1,6 g) en THF (75ml). Se añadieron trietilamina (7,6mmol, 773mg) y (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 mmol, 828 mg). Se agitó la mezcla resultante a 100°C hasta que se completó la reacción (72 horas) mediante CL/EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:4). El producto obtenido (1,86g, 4mmol) se suspendió en una mezcla de EtOH, AcOH y H₂O (2:2:1), entonces se
- 10 añadieron virutas de hierro (17mmol, 0,947mg). La mezcla se sonicó durante 5 horas. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1). El producto obtenido se suspendió en EtOH (30ml), y se añadió H₂O (2ml). A continuación se añadió xantogenato de potasio etilo (3,8mmol, 608mg) de una vez. Se agitó la mezcla resultante a 85°C hasta que se completó la reacción (24 horas) mediante CL/EM. La reacción se enfrió hasta 60°C, y se añadió H₂O (30ml), seguido mediante la adición de H₂O/AcOH (2:1). Se dejó enfriar
- 15 la mezcla hasta TA, y se filtró el sólido y se lavó con H₂O. El producto obtenido (2mmol, 954mg) se disolvió en MeOH (20ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido bromhídrico (0,4ml), entonces se añadió bromo (8mmol, 1,3g). Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche, entonces se añadió Na₂SO₄. A continuación se evaporó el MeOH. Se extrajeron las capas acuosas con DCM. Se purificó el producto sobre gel de sílice usando EA/hex (1:1). Rendimiento 200 mg, m/z: 523,8, tr: 3,2min.
- 20

3.12. Determinación de la actividad inhibidora *in vitro*

- Se ensayaron compuestos de la presente invención para ver su actividad inhibidora frente a Pim-1, Pim-2, Pim-3, Flt3wt, Flt3 ITD, CDK2/E y DYRK1. El ensayo de los compuestos se llevó a cabo usando el ensayo de la cinasa ADP-Glo™ de Promega Corporación (Madison, WI, EE.UU.). Se determinó la inhibición porcentual a
- 25 concentración 1 µM para los compuestos y los resultados se muestran en la tabla 1A.

- El ensayo de la cinasa ADP-Glo™ es un ensayo de detección de ADP luminiscente para medir actividad cinasa cuantificando la cantidad de ADP producida durante una reacción cinasa. El ensayo de cinasa se lleva a cabo en tampón de ensayo de cinasa (MOPS 5 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, EDTA 0,4 mM, DTT 1,5 mM). Las muestras de prueba disueltas inicialmente en DMSO a 10 mM se diluyeron con el tampón de ensayo a 1000 nM. Un volumen de 30 µl/pocillo de una mezcla de sustratos que contienen ATP (la concentración final de ATP en cada ensayo de cinasa era igual a su Km de ATP aparente).
- 30

- 35 Se usó Pim-1 (Biocentrum, Cracovia, Polonia) en una concentración de 3 ng/pocillo y el péptido KKRNRTLTV (Lipopharm, Gdańsk, Polonia) como un sustrato a la concentración de 80 µM, la Km de ATP determinada fue 50 µM.

- 40 Se usó Pim-2 (Biocentrum, Cracovia, Polonia) en una concentración de 120 ng/pocillo y el péptido RSRHSSYPAGT (Lipopharm, Gdańsk, Polonia) como un sustrato a la concentración de 10 µM, la Km de ATP determinada fue 6 µM.

- 45 Se usó Pim-3 (Biocentrum, Cracovia, Polonia) en una concentración de 80 ng/pocillo y el péptido KKRNRTLTV (Lipopharm, Gdańsk, Polonia) como un sustrato a la concentración de 150 µM, la Km de ATP determinada fue 36,6 µM.

- 50 Se usó Flt3wt (Carna Bioscience, Kobe, Japón) en una concentración de 75 ng/pocillo y el péptido EAIYAAPFAKKK (Lipopharm, Gdańsk, Polonia) como un sustrato a la concentración de 40 µM, la Km de ATP determinada fue 65 µM.

- Se usó FLT3-ITD (FLT3 humana, fragmento C-terminal, aminoácidos R571-S993; número de producto: 0778-0000-1, Proqinase, Alemania) en una concentración de 70 ng/pocillo, el péptido EAIYAAPFAKKK (Lipopharm, Gdańsk, Polonia) como un sustrato a la concentración de 250 µM, la Km de ATP determinada fue 70 µM.

- 55 Se usó CDK2/E (Millipore Billerica, MA, EE.UU.) en una concentración de 20 ng/pocillo y el péptido PKTPKKAKKL (Lipopharm, Gdańsk, Polonia) como un sustrato a la concentración de 108 µM, la Km de ATP determinada fue 130 µM.

Se usó DYRK1 (Millipore, Billerica, MA, EE.UU.) en una concentración de 50 ng/pocillo y el péptido

KKISGRLSPIMTEQ (Lipopharm, Gdańsk, Polonia) como un sustrato a la concentración de 36 µM, la Km de ATP determinada fue 35 µM.

- 5 Se llevó a cabo el ensayo en dos etapas: primero, después de la reacción cinasa, se añadió un volumen igual de reactivo ADP-Glo™ se añadió para finalizar la reacción cinasa y deplecionar el ATP restante. Segundo, se añadió el reactivo de detección de cinasa para convertir simultáneamente ADP a ATP y se permitió medirse el ATP recién sintetizado usando una reacción de luciferasa/luciferina. La señal luminiscente generada era proporcional a la concentración de ADP producida y se correlacionó con actividad cinasa. Se usó un espectrofotómetro de microplaca (lector de microplaca multimodal Synergy 2 [BioTek]) para detectar la
- 10 luminiscencia. Se normalizaron los datos y se obtuvo el porcentaje de inhibición según la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100\% - \left(\frac{\text{Lum}_{\text{Cpd}} \times 100\%}{\text{Lum}_{\text{PC}}} \right)$$

% de inhibición – porcentaje de inhibición

15

Lum_{Cpd} - valor de luminiscencia del compuesto (en RLU)

Lum_{PC} - valor de luminiscencia del control positivo (en RLU)

20 Tabla 1A: actividad inhibidora *in vitro* de compuestos de la presente invención

| Ejemplo | % de INH de Pim-1 (1 µM) | % de INH de Pim-2 (1 µM) | % de INH de Pim-3 (1 µM) | % de INH de Flt3wt (1 µM) | % de INH de Flt3ITD (1 µM) | % de INH de CDK2/E (1 µM) | % de INH de DYRK1A (1 µM) |
|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1A | 81 | 22 | 65 | 26 | 81 | <5 | 66 |
| 1AA | >95 | 53 | >95 | 11 | | <5 | 40 |
| 1AB | >95 | 46 | 87 | <5 | | <5 | |
| 1AC | 94 | 18 | 72 | <5 | | <5 | |
| 1AD | >95 | 52 | >95 | 18 | | 26 | 72 |
| 1AE | 91 | 20 | >95 | <5 | | <5 | 66 |
| 1AF | >95 | 23 | 71 | <5 | | <5 | 47 |
| 1AG | >95 | 51 | 77 | 11 | | 43 | 62 |
| 1AH | >95 | 55 | >95 | 9 | 29 | 6 | 39 |
| 1AI | >95 | 22 | >95 | <5 | | 9 | 13 |
| 1AJ | >95 | 41 | 83 | <5 | | 28 | 37 |
| 1AK | 92 | 17 | >95 | <5 | | 16 | 75 |
| 1AL | >95 | 42 | >95 | <5 | | <5 | 49 |
| 1AM | 85 | | 53 | <5 | | 12 | |
| 1AN | 80 | 39 | 88 | <5 | | <5 | 19 |
| 1AO | 95 | | 59 | 26 | | | 15 |
| 1AP | >95 | 80 | 93 | 56 | | 13 | 70 |
| 1AQ | >95 | 40 | 83 | <5 | | <5 | 22 |
| 1AR | >95 | 30 | 52 | <5 | | <5 | 13 |
| 1AS | >95 | 77 | 93 | 22 | | <5 | 70 |
| 1AT | >95 | 85 | >95 | 45 | | <5 | 45 |
| 1AU | >95 | 52 | 68 | 7 | | <5 | |
| 1AV | >95 | 54 | 91 | 37 | | 12 | 46 |
| 1AW | >95 | 38 | 73 | <5 | | <5 | 37 |
| 1AX | >95 | 77 | 95 | 83 | 96 | | >95 |

ES 2 688 395 T3

| Ejemplo | % de INH de Pim-1 (1 μ M) | % de INH de Pim-2 (1 μ M) | % de INH de Pim-3 (1 μ M) | % de INH de Flt3wt (1 μ M) | % de INH de Flt3ITD (1 μ M) | % de INH de CDK2/E (1 μ M) | % de INH de DYRK1A (1 μ M) |
|---------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1AY | >95 | 89 | >95 | 60 | | | 87 |
| 1AZ | >95 | 70 | 94 | 48 | | 38 | 72 |
| 1BA | >95 | 51 | 82 | 15 | | 6 | 52 |
| 1BB | >95 | 12 | 65 | 33 | | 29 | 61 |
| 1BC | 79 | 16 | 46 | <5 | | <5 | 14 |
| 1BD | >95 | 65 | 88 | 28 | | <5 | 53 |
| 1BG | >95 | 82 | >95 | 23 | | <5 | >95 |
| 1BH | 83 | 13 | 60 | <5 | | <5 | 22 |
| 1BI | >95 | 82 | 95 | 27 | | 22 | 79 |
| 1BJ | >95 | 82 | >95 | 31 | | <5 | 54 |
| 1BK | >95 | 63 | 92 | 20 | | <5 | 48 |
| 1BL | >95 | 33 | 81 | 54 | | 7 | 75 |
| IBM | >95 | | 62 | <5 | | <5 | |
| 1BN | >95 | 29 | 77 | <5 | | <5 | 21 |
| 1BS | >95 | 21 | 48 | 39 | | 21 | 66 |
| 1BT | 70 | 16 | 56 | 23 | | 26 | 22 |
| 1BV | >95 | 82 | 91 | 39 | | 11 | 80 |
| 1C | 85 | 28 | 70 | <5 | | <5 | |
| 1CA | 77 | | | | | | 64 |
| 1CD | >95 | 62 | 72 | 5 | | <5 | 19 |
| 1CE | >95 | 53 | 76 | 12 | | <5 | 37 |
| 1CH | 82 | 10 | 32 | 17 | | 9 | 14 |
| 1CI | >95 | 64 | 75 | 19 | | 10 | 57 |
| 1CK | >95 | | | 30 | | 24 | 23 |
| 1CL | 82 | | | | | | 45 |
| 1CM | >95 | | | 26 | | | 95 |
| 1CN | 76 | | | | | | 27 |
| 1CO | >95 | 25 | 69 | 12 | | 27 | 30 |
| 1CP | >95 | | | 32 | | 39 | 44 |
| 1CQ | >95 | | | 17 | | 50 | 28 |
| 1CR | >95 | | | 44 | | | 70 |
| 1CS | >95 | 23 | 56 | 10 | | 9 | 37 |
| 1CT | >95 | 28 | 64 | 7 | | 6 | 22 |
| 1CX | >95 | | | 44 | | | 73 |
| 1CY | >95 | | | <5 | | | |
| 1D | >95 | 41 | 57 | <5 | | 21 | 16 |
| 1DA | 91 | | | | | | 36 |
| 1DC | >95 | | | 52 | | | >95 |
| 1DF | >95 | | | 18 | | | 55 |
| 1DG | >95 | | | | | | 92 |

ES 2 688 395 T3

| Ejemplo | % de INH de Pim-1 (1 μ M) | % de INH de Pim-2 (1 μ M) | % de INH de Pim-3 (1 μ M) | % de INH de Flt3wt (1 μ M) | % de INH de Flt3ITD (1 μ M) | % de INH de CDK2/E (1 μ M) | % de INH de DYRK1A (1 μ M) |
|---------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1DJ | 95 | | | | | | >95 |
| 1DK | >95 | | | | | | 25 |
| 1DN | >95 | | | 55 | | | 38 |
| 1DO | 93 | | | | | | |
| 1DP | >95 | | | 57 | | | >95 |
| 1DQ | >95 | 53 | 86 | <5 | | <5 | 38 |
| 1DR | >95 | 59 | 91 | 18 | 50 | 28 | 65 |
| 1DS | >95 | 54 | | 8 | | 47 | 23 |
| 1DT | >95 | | | <5 | | 46 | 34 |
| 1DU | >95 | | | 12 | | 53 | 39 |
| 1DV | >95 | | | <5 | | 50 | 95 |
| 1DW | >95 | | | 8 | | 48 | |
| 1DY | >95 | 18 | 62 | <5 | | 7 | 20 |
| 1DZ | >95 | | | | | | |
| 1EA | >95 | | | | | | |
| 1EB | >95 | | | | | | |
| 1F | 90 | 36 | 83 | 6 | | <5 | 20 |
| 1G | 76 | 34 | 57 | 6 | | <5 | 12 |
| 1H | 58 | 25 | 38 | <5 | | <5 | 9 |
| 1L | >95 | 58 | >95 | 21 | | 32 | 47 |
| 1M | >95 | 44 | 73 | 46 | | <5 | >95 |
| 1N | >95 | 69 | >95 | 55 | | 39 | >95 |
| 1P | >95 | 36 | 77 | 37 | | <5 | 23 |
| 1Q | 86 | 22 | >95 | <5 | | 6 | 11 |
| 1R | >95 | 61 | >95 | 54 | | 25 | >95 |
| 1T | >95 | 81 | >95 | 21 | | 7 | 27 |
| 1U | >95 | 37 | >95 | 9 | | <5 | 35 |
| 1V | >95 | | >95 | <5 | | <5 | 11 |
| 1W | 89 | | 92 | <5 | | <5 | 40 |
| 1X | >95 | 36 | >95 | <5 | | 17 | 16 |
| 1Y | >95 | 25 | 86 | <5 | | 6 | |
| 1Z | 67 | | 92 | <5 | | <5 | |
| 21A | 87 | 42 | 71 | 37 | | 5 | 50 |
| 22A | 65 | | 28 | 8 | | <5 | |
| 22AA | >95 | 36 | 88 | 49 | | 11 | 43 |
| 22AB | >95 | 31 | 76 | <5 | | <5 | 17 |
| 22AC | >95 | 30 | 61 | 7 | | <5 | 16 |
| 22AD | >95 | | | | | | 31 |
| 22AE | 76 | | | | | | 95 |
| 22G | >95 | 47 | 87 | 13 | | 5 | |

ES 2 688 395 T3

| Ejemplo | % de INH de Pim-1 (1 μ M) | % de INH de Pim-2 (1 μ M) | % de INH de Pim-3 (1 μ M) | % de INH de Flt3wt (1 μ M) | % de INH de Flt3ITD (1 μ M) | % de INH de CDK2/E (1 μ M) | % de INH de DYRK1A (1 μ M) |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 22H | >95 | | 71 | <5 | | 16 | |
| 22I | >95 | 28 | 84 | <5 | | <5 | 20 |
| 22J | >95 | 31 | 79 | <5 | 5 | <5 | 16 |
| 22K | >95 | 40 | 85 | 23 | | <5 | 28 |
| 22L | 80 | | >95 | <5 | | <5 | 17 |
| 22M | 74 | 18 | 29 | <5 | | <5 | |
| 22N | 82 | 23 | 44 | <5 | | <5 | 21 |
| 22W | 80 | | 57 | <5 | | <5 | |
| 22X | 74 | | 56 | <5 | | <5 | 39 |
| 22Z | >95 | 37 | 85 | 73 | | | 63 |
| 26A | >95 | 68 | 90 | 65 | 93 | 36 | >95 |
| 26B | >95 | | | 43 | | 36 | |
| 26C | >95 | | | 55 | | 55 | |
| 26D | >95 | | | 38 | | 36 | |
| 27A | 56 | | | | | | |
| 2A | >95 | 49 | 89 | 66 | 93 | 44 | >95 |
| 2B | 53 | | | <5 | | <5 | 61 |
| 2D | >95 | 53 | >95 | 55 | | 21 | >95 |
| 2E | 79 | 63 | 56 | 25 | | 15 | 72 |
| 2F | >95 | 70 | 89 | 78 | | 15 | >95 |
| 2G | 71 | | 34 | 10 | | <5 | 25 |
| 2H | >95 | 56 | >95 | <5 | | <5 | 62 |
| 2I | >95 | 75 | >95 | 89 | | 60 | >95 |
| 2L | 67 | | | | | | |
| 3A | >95 | | | <5 | | 20 | |
| 3B | >95 | | | | | | 18 |
| 4A | 81 | | | | | | |
| 4B (no reivindicado) | >95 | | | | | | 51 |
| 8A | 82 | 14 | 92 | 11 | | <5 | 46 |
| 8G | >95 | | | | | | |
| 9A | >95 | 15 | 66 | 76 | | <5 | 77 |
| 9B (no reivindicado) | 59 | | | | | | 33 |

Basándose en la actividad mostrada en las pruebas *in vitro*, los compuestos de la presente invención son inhibidores de cinasas PIM útiles ya que inhiben Pim-1 en un grado alto (>50% cuando se ponen a prueba a 1 μ M). Los compuestos según la presente invención también inhiben Pim-2 y Pim-3 en un grado bastante alto. Algunos de los compuestos inhiben Flt3wt, mientras que otros no muestran una actividad inhibitoria frente a Flt3wt. Los compuestos de la presente invención fallan en inhibir sustancialmente CDK2/E, mientras que los compuestos de la presente invención exhiben una eficacia inhibitoria bastante fuerte frente a DYRK1.

Se ensayaron los compuestos seleccionados sobre sus propiedades de unión frente a mutantes de cinasa FLT3 usando ensayos *in vitro* adecuados (llevados a cabo según ensayos patrón en DiscoverX Corporation).

Los compuestos muestran unión fuerte a los principales mutantes oncogénicos de la cinasa FLT3, véase tabla 1B.

Tabla 1B: actividad de unión de compuestos 1A y 2A a FLT de tipo natural y mutantes de cinasas

| Kd [nM] | 1A | 2A |
|-------------|-----|-----|
| FLT3wt | 400 | 130 |
| FLT3(ITD) | 74 | 18 |
| FLT3(D835H) | 120 | 28 |
| FLT3(D835Y) | 46 | 15 |

3.13. Determinación de la actividad inhibidora de crecimiento en líneas celulares de cáncer

Se obtuvieron y usaron en pruebas las siguientes líneas celulares, según se resume a continuación:

- Células MV4-11 de leucemia bifenotípica, mielomonocítica humana (que albergan una mutación Flt3-ITD);
- Células MOLM16 de leucemia mieloide aguda humana;
- Células MOLM13 de leucemia mieloide aguda humana (que albergan una mutación Flt3-ITD);
- Células KG-1 de leucemia mieloide humana;
- Células HEL92 de eritroleucemia humana;
- Células Jeko-1 de linfoma de células del manto humano;
- Células HepG2 de carcinoma hepatocelular humano; y
- Células SW-480 de adenocarcinoma de colon humano.

Se llevaron a cabo los ensayos según el siguiente protocolo, que se describe como un ejemplo para las células MV4-11:

Se inocularon diez mil células MV4-11 dentro de cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos (elaborada por Corning Corp.) usando medio MDM de Iscove (medio de cultivo) que contenía suero bovino fetal (FCS) al 10%. El mismo día, se diluyó adicionalmente una disolución de dimetilsulfóxido (DMSO) de cada compuesto de prueba preparado en una concentración de 10 mmol/l con DMSO a las concentraciones deseadas (0,1, 0,5, 1, 2,5, 5 y 10 micromol/l), y la disolución diluida se añadió a cada pocillo. Los pocillos individuales se cultivaron adicionalmente en dióxido de carbono al 5% a 37° C durante 72 horas. Tras esta incubación, se llevó a cabo un ensayo de MTS patrón según las instrucciones del fabricante (ensayo de proliferación celular de una disolución CellTiter96® AQueous, Promega). En pocas palabras, se añadieron a cada pocillo 10 µl de MTS (3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-5-(carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, y se llevó a cabo el cultivo en dióxido de carbono al 5% a 37°C durante 2 horas. Después de esta incubación y usando un espectrofotómetro de microplaca (lector de microplaca multimodal Synergy 2 (BioTek)), la absorbancia de cada pocillo se midió a 490 nm. El valor para células no incubadas con un compuesto de prueba se designó como el 100%. Comparando estos valores con la diferencia de absorbancias obtenida en el pocillo en el que se añadió cada compuesto de prueba, se calculó la viabilidad celular (% de viabilidad) después del tratamiento con el compuesto de prueba. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Actividad inhibidora de compuestos de la presente invención sobre el crecimiento celular oncogénico

| Ejemplo | DE50 en MV4-11 (µM) | DE50 en HEL92 (µM) | DE50 en HepG2 (µM) | DE50 en Jeko-1 (µM) | DE50 en SW-480 (µM) | DE50 en MOLM 16 (µM) | DE50 en MOLM 13 (µM) | DE50 en KG-1 (µM) |
|---------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 1A | 0,5 | 2,6 | 1,3 | 0,8 | 2,5 | 0,5 | 0,7 | |
| 1AA | 1,3 | 4,6 | 2,1 | 1,8 | 5,5 | | | |
| 1AB | 2,8 | 5,8 | 2,3 | 1,2 | 3,2 | | | |

ES 2 688 395 T3

| Ejemplo | DE50 en MV4-11 (µM) | DE50 en HEL92 (µM) | DE50 en HepG2 (µM) | DE50 en Jeko-1 (µM) | DE50 en SW-480 (µM) | DE50 en MOLM 16 (µM) | DE50 en MOLM 13 (µM) | DE50 en KG-1 (µM) |
|---------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 1AC | 1,5 | 5,0 | 1,5 | 0,6 | 2,7 | | | |
| 1AD | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,4 | 0,7 | | | |
| 1AE | 0,7 | 5,8 | 1,6 | 2,6 | 3,8 | | | |
| 1AF | 1,2 | 8,5 | 1,8 | 2,3 | 5,2 | | | |
| 1AG | 2,0 | 3,2 | 2,0 | 1,4 | 2,7 | | | |
| 1AH | 0,6 | 6,0 | 2,2 | 1,9 | 7,0 | 0,2 | 1,8 | 0,65 |
| 1AI | 1,1 | 3,8 | 1,4 | 3,1 | 4,6 | | | |
| 1AJ | 0,9 | 3,1 | 1,8 | 1,6 | 2,9 | | | |
| 1AK | | | | | 7,5 | | | |
| 1AL | 2,2 | 5,3 | 1,4 | 2,3 | 5,3 | | | |
| 1AM | 2,6 | 8,0 | 2,7 | 2,8 | | | | |
| 1AO | 0,6 | 3,8 | 1,7 | | | | | |
| 1AP | 0,3 | 2,4 | 0,9 | 1,3 | 2,4 | | | |
| 1AQ | 2,5 | 9,6 | 4,9 | | | | | |
| 1AR | 7,8 | | | | | | | |
| 1AS | 0,6 | 5,4 | 1,4 | 1,1 | | | | |
| 1AT | 1,0 | 5,2 | 2,0 | | | | | |
| 1AU | 2,4 | 5,8 | 1,9 | | | | | |
| 1AV | 1,4 | | 4,5 | | | | | |
| 1AW | 4,5 | | 4,2 | | | | | |
| 1AX | 0,1 | 0,1 | 0,1 | >0,1 | | 0,02 | 0,06 | 0,12 |
| 1AY | 0,5 | 1,9 | 1,5 | | | | 0,9 | |
| 1AZ | 1,1 | 2,6 | 2,2 | | | | | |
| 1BA | 1,1 | 6,9 | 1,9 | | | | | |
| 1BB | 0,7 | 5,4 | 2,0 | | | | 3,0 | |
| 1BC | 3,2 | 7,9 | | 3,0 | | | | |
| 1BD | 0,7 | 5,5 | 3,3 | 1,6 | | | 2,1 | |
| 1BF | 2,0 | 7,6 | 2,3 | | | | | |
| 1BG | 1,6 | | 4,0 | | | | | |
| 1BH | 4,6 | | 5,6 | | | | | |
| 1BI | 0,6 | 5,1 | 1,5 | 0,7 | | 0,08 | 3,25 | 0,09 |
| 1BJ | 0,6 | | 4,8 | | | | | |
| 1BK | 0,8 | | 5,2 | | | 0,06 | | |
| 1BL | 0,4 | 2,4 | 1,4 | | | | 1,0 | |
| 1BM | 4,9 | | 4,5 | | | | | |
| 1BN | 1,9 | | 5,1 | | | | | |
| 1BS | 0,9 | 4,6 | 3,6 | | | | | |
| 1BT | 0,5 | 5,7 | 1,2 | | | | | |
| 1BV | 5,1 | 5,3 | 2,9 | | | | | |
| 1C | 3,1 | >10 | 4,1 | | 7,4 | | | |

ES 2 688 395 T3

| Ejemplo | DE50 en MV4-11 (µM) | DE50 en HEL92 (µM) | DE50 en HepG2 (µM) | DE50 en Jeko-1 (µM) | DE50 en SW-480 (µM) | DE50 en MOLM 16 (µM) | DE50 en MOLM 13 (µM) | DE50 en KG-1 (µM) |
|---------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 1CA | 2,6 | 9,7 | 1,8 | | | | | |
| 1CD | 2,4 | 5,5 | 5,3 | | | | | |
| 1CE | 2,8 | | 3,2 | | | | | |
| 1CH | 5,0 | 5,7 | 2,2 | | | | | |
| 1CI | 1,6 | 6,1 | 1,4 | | | | | |
| 1CJ | 5,5 | 5,5 | 5,3 | | | | | |
| 1CK | 2,0 | 6,9 | 5,3 | | | | | |
| 1CL | 1,0 | 2,4 | 1,5 | | | | | |
| 1CM | 0,8 | 5,2 | 2,6 | | | | | |
| 1CN | 3,3 | 9,4 | 4,5 | | | | | |
| 1CO | 4,3 | | 3,9 | | | | | |
| 1CP | 0,6 | 5,8 | 1,2 | | | | | |
| 1CQ | 1,7 | 6,0 | 2,0 | | | | | |
| 1CR | 1,1 | 8,7 | 1,9 | | | | | |
| 1CS | 4,8 | | 4,7 | | | | | |
| 1CT | 2,7 | | 6,0 | | | | | |
| 1CX | 1,2 | 4,1 | 3,1 | | | | | |
| 1CY | 2,1 | 8,9 | 2,8 | | | | | |
| 1D | 5,9 | 8,2 | 6,2 | | 6,2 | | | |
| 1DA | 0,5 | 1,1 | 0,9 | | | | | |
| 1DC | 0,2 | 2,0 | 1,0 | | | 0,16 | | |
| 1DF | 2,0 | | 3,7 | | | | | |
| 1DG | 0,2 | 1,8 | 0,4 | | | | | |
| 1DJ | 0,6 | 6,7 | 2,1 | | | | | |
| 1DK | 5,5 | 5,8 | 5,7 | | | | | |
| 1DN | 0,5 | 4,5 | 0,9 | | | | | |
| 1DO | 4,3 | | 2,2 | | | | | |
| 1DP | 0,1 | 0,5 | 0,2 | | | | | |
| 1DQ | 0,9 | 7,6 | 1,4 | 1,6 | | 0,1 | 2,8 | 0,5 |
| 1DR | 1,0 | 6,2 | 1,2 | 1,3 | | 0,1 | 3,9 | 0,14 |
| 1DS | 0,8 | 5,8 | 0,6 | 1,4 | | 0,32 | 9,9 | 0,2 |
| 1DT | 1,5 | | 1,0 | | | 0,3 | | |
| 1DU | 1,0 | 5,5 | 1,3 | | | 0,9 | | |
| 1DV | 2,1 | | 2,9 | | | 1,5 | | |
| 1DW | 5,1 | | | | | 0,3 | | |
| 1DY | 2,3 | | | 2,8 | | 1,1 | 6,4 | 1,9 |
| 1E | 3,3 | | 6,8 | | 8,1 | | | |
| 1F | 2,3 | 5,0 | 3,3 | | 3,3 | | | |
| 1H | 2,3 | 7,6 | 2,7 | | 3,4 | | | |
| 1I | 5,1 | | 4,3 | | 5,6 | | | |

ES 2 688 395 T3

| Ejemplo | DE50 en MV4-11 (µM) | DE50 en HEL92 (µM) | DE50 en HepG2 (µM) | DE50 en Jeko-1 (µM) | DE50 en SW-480 (µM) | DE50 en MOLM 16 (µM) | DE50 en MOLM 13 (µM) | DE50 en KG-1 (µM) |
|---------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 1L | 1,2 | 5,7 | 1,6 | | 3,3 | | | |
| 1M | 0,6 | 2,2 | 1,8 | | 2,1 | | | |
| 1N | 0,6 | 1,4 | 1,7 | | 1,2 | | | |
| 1P | 1,4 | 7,0 | 1,5 | | 2,9 | | | |
| 1Q | 6,9 | 8,2 | 1,1 | 5,4 | 5,3 | | | |
| 1R | 0,6 | 1,5 | 1,1 | 0,5 | 1,4 | | | |
| 1S | 3,0 | >10 | 3,3 | 8,9 | 8,5 | | | |
| 1T | 0,6 | 5,1 | 1,3 | 1,7 | 3,2 | | | |
| 1U | 0,6 | 4,7 | 1,5 | 1,8 | 3,3 | | | |
| 1V | 0,7 | 5,6 | 0,9 | 2,9 | 3,1 | | | |
| 1X | 1,2 | | | 4,3 | | | | |
| 1Y | 1,4 | | | 3,4 | | | | |
| 1Z | 1,7 | | 6,4 | 5,6 | 6,9 | | | |
| 21A | 0,5 | 1,9 | 1,6 | 0,6 | 3,2 | | | |
| 22AA | 0,5 | 1,2 | 1,8 | | | | | |
| 22AB | 3,2 | | 5,1 | | | | | |
| 22AC | 4,1 | | 7,2 | | | | | |
| 22AD | 0,7 | 6,2 | 1,2 | | | | | |
| 22AE | 2,7 | | >10 | | | 2,8 | | |
| 22B | 7,9 | 8,8 | >10 | 3,0 | 6,0 | | | |
| 22G | 4,8 | | | | | | | |
| 22I | 5,4 | | | | | | | |
| 22J | 2,8 | | 4,7 | | | | | |
| 22K | 4,1 | | | | | | | |
| 22L | 1,9 | 3,2 | 1,3 | | 1,2 | | | |
| 22M | 3,7 | 6,5 | 5,0 | | 4,7 | | | |
| 22N | 2,6 | | 4,2 | | | | | |
| 22O | 2,8 | 2,5 | 1,4 | | 1,4 | | | |
| 22P | 2,9 | 5,9 | 2,7 | | 2,5 | | | |
| 22R | 1,1 | 2,9 | 1,2 | | 0,5 | | | |
| 22W | 1,7 | 9,5 | 1,5 | | 4,9 | | | |
| 22X | 0,7 | 8,7 | 2,3 | | 5,0 | | | |
| 22Z | 0,7 | 2,4 | 1,6 | | | | | |
| 26A | 0,2 | 0,9 | 0,6 | 0,3 | | 0,22 | 0,32 | 0,47 |
| 26B | 0,4 | 6,1 | | | | 0,1 | | |
| 26C | 0,1 | 3,0 | | | | 0,2 | | |
| 26D | 0,8 | 9,7 | | | | 1,0 | | |
| 2A | 0,3 | 0,7 | 0,6 | 0,4 | 0,8 | 0,14 | 0,25 | 0,63 |
| 2B | 3,1 | 6,7 | 1,4 | | 5,5 | | | |
| 2C | 2,8 | | 7,0 | 6,2 | | | | |

| Ejemplo | DE50 en MV4-11 (μM) | DE50 en HEL92 (μM) | DE50 en HepG2 (μM) | DE50 en Jeko-1 (μM) | DE50 en SW-480 (μM) | DE50 en MOLM-16 (μM) | DE50 en MOLM-13 (μM) | DE50 en KG-1 (μM) |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 2D | 0,6 | 4,7 | 0,7 | | 0,6 | | | |
| 2E | 5,5 | 5,4 | 0,9 | 1,6 | 1,8 | | | |
| 2F | 0,3 | 2,1 | 1,8 | | | | | |
| 2G | 2,3 | 6,0 | 1,3 | | 3,1 | | | |
| 2H | 2,0 | 6,8 | 1,5 | | 1,4 | | | |
| 2I | 0,2 | 0,8 | 1,3 | | | | | |
| 2L | 6,1 | | | | | 3,1 | | |
| 3A | 2,3 | | 6,3 | | | 1,9 | | |
| 3B | 1,3 | | | | | 1,5 | | |
| 4A | 1,0 | 8,7 | | | | | | |
| 4B (no reivindicado) | 1,2 | 4,1 | 1,8 | | | | | |
| 8A | 1,3 | 4,8 | 1,7 | 1,4 | 4,7 | | | |
| 9A | 0,3 | | 1,5 | | | | | |
| 9B (no reivindicado) | 5,9 | | 2,7 | | | 7,29 | | |

Si un compuesto muestra una DE50 < 10 μM , el compuesto se considera como que inhibe eficazmente el crecimiento celular. Los ensayos establecen que los compuestos según la presente invención son eficaces en inhibir crecimiento celular oncogénico en líneas celulares de cáncer humanas según se describe anteriormente.

5

3.14. Análisis de biomarcadores de cinasas Pim en respuesta a tratamiento celular con compuestos de la presente invención

- 10 Se puso a prueba la eficacia de los compuestos 1A y 2A sobre inhibición de cinasas Pim en células MV4-11 (véase anteriormente). Las células se trataron con cada compuesto a concentraciones de 0,25, 0,5, 1, 2,5 y 5 μM durante 4 y 24 h. El control positivo Ref. A (el inhibidor disponible comercialmente SGI-1776 [obtenido de Selleck Bio]) se usó a una concentración de 5 μM . Se usó DMSO (dimetilsulfóxido) como un control negativo. Se valoraron los niveles de los siguientes biomarcadores de cinasa Pim-1 clásicos: c-Myc, fosfo-4EBP1
- 15 (Ser65, Thr37&46) y S6 fosforilado (Ser235). Los niveles de proteína c-myc, 4EBP1 fosforilado y pS6 se regularon a la baja tanto después de 4 como después de 24 horas de tratamiento, de una manera dependiente de la dosis (en la prueba que usa compuesto 2A, la fosforilación de pS6 se aumenta de nuevo a concentraciones más altas y tiempos de incubación más largos; este efecto es inespecífico debido a apoptosis masivas, lo que puede reconocerse a partir de escisión de PARP aumentada drásticamente).
- 20 Además, se valoraron los niveles de biomarcadores pro-apoptóticos y pro-supervivencia. Primero, se observó inducción de apoptosis, reconocible como una aparición y expresión aumentada de la forma escindida de la proteína PARP, tanto a 4 como a 24 horas después de estimulación con compuestos a concentraciones altas. El análisis de Mcl-1, una proteína pro-supervivencia, mostró regulación a la baja de proteína dependiente de la dosis después de 4 y 24 h. Se valoraron los niveles de tubulina como un control de carga de referencia. De
- 25 manera adicional, se valoraron los niveles de p44/42 fosforilado (Erk1/2) a medida que se valoraba el biomarcador Flt3; como puede deducirse de las figuras 1 y 2, los niveles de p44/42 fosforilado también se regularon a la baja.

- 30 Se muestran los resultados para compuesto 1A en la figura 1, mientras que los resultados para el compuesto 2A se muestran en la figura 2.

- 35 Se puso a prueba la efectividad de compuesto 1BI sobre inhibición de las cinasas Pim en células MV4-11. Las células se trataron con compuesto 1BI a concentraciones de 0,25, 0,5, 1, 2,5 y 5 μM durante 4 y 24 h. Se usaron los controles positivos Ref. A (SGI-1776, véase anteriormente) y Ref. B (el inhibidor disponible comercialmente Sunitinib [obtenido de Ark Pharm]) a concentración de 5 μM . Se usó DMSO (dimetilsulfóxido) como un control negativo. Se valoraron los niveles de los siguientes biomarcadores de cinasa Pim-1 clásicos: c-myc, fosfo-4EBP1 (Ser65, Thr37&46) y S6 fosforilado (Ser235/236). Los niveles de proteína c-myc y 4EBP1 fosforilado (Ser65, Thr37/46 a concentraciones más altas y a 24 h) se regularon a la baja tanto después de 4

como después de 24 horas de tratamiento, de una manera dependiente de la dosis. Los niveles de S6 fosforilado se disminuyeron casi por completo tanto después de 4 como después de 24 horas de tratamiento en todas las concentraciones. Se valoraron además los niveles de biomarcadores pro-apoptóticos y pro-supervivencia. Primero, se observó inducción de apoptosis, presentada como una aparición y expresión aumentada de la forma escindida de la proteína PARP, en la concentración más alta a 4 horas después de la estimulación con compuestos. El análisis de Mcl-1, una proteína pro-supervivencia, mostró regulación a la baja de proteína dependiente de la dosis después de 4 y 24 horas. Se valoraron los niveles de tubulina como un control de carga de referencia. De manera adicional, se valoraron los niveles de p44/42 fosforilado (Erk1/2) a medida que se valoraba el biomarcador Flt3; como puede deducirse de la figura 3, los niveles de p44/42 fosforilado también se regularon a la baja.

Se muestran los resultados para compuesto 1BI en la figura 3.

Se puso a prueba también la efectividad de compuesto 1BI sobre inhibición de las cinasas Pim en células MOLM-16 (una línea celular de leucemia mieloide aguda). Las células se trataron con compuesto 1BI a concentraciones de 0,1, 0,25, 0,5, 1 y 2,5 μM durante 4 y 24 h. Se usaron los controles positivos Ref. A (SGI-1776, véase anteriormente) y Ref. B (Sunitinib, véase anteriormente) a concentración de 5 μM . Se usó DMSO (dimetilsulfóxido) como un control negativo. Se valoraron los niveles de los siguientes biomarcadores de cinasa Pim-1 clásicos: c-myc, fosfo-4EBP1 (Ser65, Thr37&46) y S6 fosforilado (Ser235/236). Los niveles de proteína c-myc y 4EBP1 fosforilado (Ser65 y Thr37/46) se regularon a la baja tanto después de 4 como después de 24 horas de tratamiento, de una manera dependiente de la dosis. Los niveles de S6 fosforilado se disminuyeron casi por completo tanto después de 4 como después de 24 horas de tratamiento en todas las concentraciones. Se valoraron los niveles de un biomarcador pro-apoptótico; se observó la inducción de apoptosis, presentada como una aparición y expresión aumentada de la forma escindida de la proteína PARP. Se valoraron los niveles de tubulina como un control de carga de referencia.

Se muestran los resultados para compuesto 1A en células MOLM-16 en la figura 4.

El análisis anterior establece claramente que los compuestos según la presente invención son capaces de inhibir cinasas PIM *in vivo* ya que las dianas de las cinasas PIM posteriores se afectan claramente.

3.15. Determinación de actividad *in vivo* frente a tumores de xenoinjerto implantados en animales inmunosuprimidos

Se han estudiado varios compuestos de la presente invención en un xenoinjerto en ratones, un modelo de trasplante de tumor *in vivo* usado para investigar los factores involucrados en transformación maligna, invasión y metástasis, así como para examinar respuesta a terapia. Con el propósito de la aceptación de células leucémicas del donante (células MV4-11 o MOLM16 células), se usaron ratones inmunocomprometidos, concretamente en particular ratones inmunodeficientes comprometidos gravemente (NOD/scid, SCID/beige). Cuando los tumores desarrollaron tamaño de aproximadamente 50-200 mm^3 , los compuestos según se indican a continuación en las tablas 3 y 3a se administraron oralmente cada día durante 2-3 semanas, en un programa de una vez al día (QD) o de dos veces al día (BID). Durante el curso del experimento, se monitorizaron los ratones y se midieron los dos parámetros siguientes: el factor de inhibición de crecimiento tumoral (TGI) como una medida de la efectividad terapéutica y el factor de cambio en peso corporal (ΔBW) como una medida de la posible toxicidad de compuestos. Los resultados se representan en las tablas 3 y 3a.

Tabla 3: resultados de xenoinjerto de MV4-11. TGI - inhibición de crecimiento tumoral, ΔBW – cambio en peso corporal, QD - una vez al día, BID – dos veces al día.

| Ejemplo | TGI [%] | ΔBW [%] | mg/kg admin. | Dosificación | Comentario |
|---------|---------|-----------------------|--------------|--------------|--|
| 1A | 73 | 5,4 | 75 | BID | |
| 1N | 52 | -6,5 | 150 | QD | |
| 2A | 99 | -4,4 | 150 | QD | interrumpida después de 8 días debido a las remisiones |
| 1M | 76 | 9,2 | 150 | BID | |
| 2D | 88 | -3,5 | 150 | QD | |
| 1R | 61 | -8 | 150 | QD | |
| 1AH | 74 | 0,6 | 150 | QD | |

| Ejemplo | TGI [%] | ΔBW [%] | mg/kg admin. | Dosificación | Comentario |
|---------|---------|---------|--------------|--------------|------------|
| 1AP | 99 | 11,7 | 150 | QD | |
| 1AX | 97 | -2,2 | 100 | QD | |
| 1AZ | 76 | -0,2 | 150 | QD | |
| 1BI | 87 | 3,8 | 150 | QD | |

Entre los compuestos puestos a prueba, los compuestos 2A, 1AP y 1AX mostraron la mejor actividad anticancerígena con TGI excediendo del 97%. Los compuestos 2D y 1BI mostraron TGI muy buena por encima del 87%. Los compuestos 1A, 1M, 1AH y 1AZ condujeron a más inhibición de más del 70% de crecimiento tumoral y pueden por tanto clasificarse como compuestos con efectividad buena. Los compuestos 1N y 1R mostraron TGI moderada que alcanzó hasta el 70%. Todos los compuestos ensayados no provocaron gran toxicidad según se valoraron monitorizando el cambio en peso corporal. Si se observó pérdida de peso corporal, está pérdida no excederá el 10% de forma que todos los compuestos se consideraron como que no eran tóxicos.

Se puso a prueba compuesto 2A adicionalmente, junto con otros ejemplos en células MOLM16 xenoinjertadas en ratones inmunocomprometidos. Se presenta a continuación uno de los resultados obtenidos. El tratamiento con compuesto 2A resultó en inhibición > 99% del crecimiento tumoral como puede deducirse de la tabla 3a y la figura 5.

Tabla 3a: resultados de xenoinjerto de MOLM16. TGI - inhibición de crecimiento tumoral, ΔBW - cambio en peso corporal, QD – una vez al día.

| Ejemplo | TGI (%) | ΔBW (%) | mg/kg admin. | Dosificación | Comentario |
|---------|---------|---------|--------------|--------------|------------|
| 2A | >99 | -8,6 | 100 | QD | |

A continuación, se evaluó compuesto 26A en un estudio de xenoinjerto de leucemia mieloide aguda (MV-4-11), solo o en un tratamiento combinativo con citarabina *in vivo* (tabla 3b; figura 6). El compuesto 26A se ensayó en dos dosis (50 y 25 mg/kg) y se administró dos veces al día (BID); se administró citarabina a dosis de 50 mg/kg tres veces en una semana (TIW). Durante 15 días de administración de compuesto se mostró actividad anticancerígena dependiente de la dosis de compuesto 26A (administrado solo). La inhibición de crecimiento tumoral alcanzó -82% y -77%, respectivamente. Además, el tratamiento combinativo con citarabina mostró efectos sinérgicos, dependiente de la dosis de forma similar, y dio como resultado TGI del -99% y -89%. El tratamiento con citarabina sola dio como resultado inhibición del crecimiento tumoral del -60%, moderada.

Tabla 3b: resultados de xenoinjerto de MV-4-11. TGI – inhibición de crecimiento tumoral, ΔBW - cambio en peso corporal, BID - dos veces al día, TIW - tres veces a la semana.

| Compuestos | TGI (%) | ΔBW (%) | mg/kg admin. | Dosificación | Comentario |
|------------------|---------|---------|--------------|--------------|------------|
| 26A | 87 | -3 | 50 | BID | |
| 26A | 77 | -6 | 25 | BID | |
| Citarabina | 60 | -2 | 50 | TIW | |
| 26A + citarabina | 99 | -4 | 50/50 | BID/TIW | |
| 26A + citarabina | 89 | 2 | 50/25 | BID/TIW | |

3.16. Interacciones sinérgicas y aditivas con agentes anticancerígenos

Se añadieron, con el fin de determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención en la inhibición del crecimiento de células cancerosas en combinación con agentes anticancerígenos disponibles comercialmente, los compuestos 1A y 26A en combinación con un agente anticancerígeno a células según se indica en la tabla 4. Los agentes anticancerígenos se indican también en la tabla 4.

Se estudiaron las combinaciones a concentraciones fijadas, en las que el compuesto 1A o el compuesto 26A se ensayaron a dos concentraciones constantes – una que correspondía al valor de DE50 (para el compuesto 1A en la línea celular especificada (es decir para HEL-92: 5,46 μM; U-937: 6,64 μM; MV4-11: 0,50 μM; PC3: 2,91 μM, Mino: 1,7μM); para el compuesto 26A en MV4-11: 0,1 μM; MOLM-16: 0,4 μM y una por debajo del valor de DE50 por ejemplo el doble de bajos (véase tabla 4), mientras que los agentes terapéuticos indicados en la tabla 4 se ensayaron en un intervalo de seis concentraciones en aumento (tabla 4). Las células se

incubaron con la combinación de compuestos durante 72 horas. Después de esta incubación, se llevó a cabo un ensayo de viabilidad celular según las instrucciones del fabricante (ensayo de proliferación celular no radiactivo de una disolución CellTiter 96® AQueous, Promega). Los resultados se expresaron como porcentaje de células viables tras el tratamiento con los fármacos individuales o la combinación comparada con las células tratadas con vehículo (DMSO).

Se determinaron los valores del índice de combinación (IC) basándose en estos datos, usando software CompuSyn (ComboSyn Software Incorporated, Paramus, NJ). Con el fin de indicar el efecto de las combinaciones, se implementaron las siguientes directrices: valor de IC < 1 indica sinergia, valor de IC = 1 indica efecto aditivo y valor de IC > 1 indica antagonismo.

Tabla 4. Estudio de combinaciones - Ejemplos 1A y 26A.

| Compuesto | Fármaco | Concentraciones de fármaco [μM] | Línea celular | Efecto |
|-----------|-------------|--|-------------------------------------|-------------------|
| 1A | Rapamicina | 0,0005; 0,001; 0,0025; | PC3 | Sinérgico |
| | | 0,005; 0,01; 0,025 | (Cáncer de próstata) | |
| 1A | Wortmanina | 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 | PC3 (cáncer de próstata) | Sinérgico |
| 1A | GDC-0941 | 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5 | PC3 (cáncer de próstata) | Sinérgico/Aditivo |
| 1A | CP690550 | 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10 | HEL92 (eritroleucemia) | Sinérgico |
| 1A | Cyt387 | 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10 | HEL92 (eritroleucemia) | Sinérgico |
| 1A | Ruxolitinib | 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10 | HEL92 (eritroleucemia) | Sinérgico/Aditivo |
| 1A | Obatoclox | 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 | U937 (linfoma histiocítico) | Sinérgico |
| 1A | ABT737 | 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10 | U937 (linfoma histiocítico) | Sinérgico |
| 1A | CAL-101 | 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10 | MV4-11 (leucemia mieloide aguda) | Sinérgico |
| 1A | CAL-101 | 0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 10 | PC3 (cáncer de próstata) | Sinérgico |
| 1A | PD0332991 | 0,005; 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25 | Mino (linfoma de células del manto) | Sinérgico |
| 26A | C | 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 | MV4-11 (leucemia mieloide aguda) | Sinérgico |
| 26A | C | 0,01; 0,1; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0 | MOLM-16 (leucemia mieloide aguda) | Sinérgico |
| 26A | V | 0,01; 0,027; 0,067; 0,0168, 0,42; 1,05 | MV4-11 (leucemia mieloide aguda) | Sinérgico |
| 26A | V | 0,022; 0,054; 0,136; 0,34; 0,85; 2,13 | MOLM-16 (leucemia mieloide aguda) | Sinérgico |

Los resultados anteriores indican que los compuestos de la presente invención actúan de manera sinérgica o aditiva con agentes anticancerígenos establecidos o inhibidores anticancerígenos marcados como diana de rutas de PI3K/Akt/mTOR o Jak/STAT en inhibir el crecimiento celular en las líneas celulares de cáncer puestas a prueba (C: citarabina; V: vosaroxina).

3.17. Determinación de una actividad posible en hERG

El canal de hERG (gen humano relacionado con el gen éter a-go-go) corresponde a un anti-diana importante para nuevos fármacos potenciales dado que su inhibición puede conducir a muerte súbita. Con el fin de probar si los compuestos de la presente invención actúan sobre hERG, se llevó a cabo el siguiente experimento.

Se evaluaron los efectos *in vitro* de los compuestos indicados en la tabla 5 sobre la corriente del canal de potasio de hERG (un sustituto para I_{Kr} , corriente de potasio cardíaca con carácter rectificador tardío, que se

- activa rápidamente) expresado en células de mamífero a temperatura ambiente usando el QPatch HT® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca), un sistema de pinzamiento zonal paralelo automático. Cada compuesto indicado en la tabla 5 se evaluó a 0,1, 1, 3, 10 y 30 µM con cada concentración puesta a prueba en un mínimo de dos células ($n \geq 2$). La duración de la exposición a cada concentración de compuesto fue 3 minutos. Se muestra un sumario de los resultados en la tabla 5. El control positivo (E-4031) confirmó la sensibilidad del sistema de prueba a inhibición de hERG (98,6% de inhibición a 0,5 µM). Generalmente, compuestos que manifiestan una CI50 > aproximadamente 0,5 µM se considera que no actúan sobre hERG y por tanto como seguros.
- 5
- 10 Tabla 5. Determinación de CI50 de hERG en ensayo de pinzamiento zonal automatizado.

| Ejemplo | CI50 de hERG [µM] |
|---------|-------------------|
| 1A | 1,6 |
| 8A | 0,77 |
| 22L | 0,85 |
| 22R | 1,78 |
| 1M | 0,52 |
| 1N | 1,28 |
| 2A | 3,06 |
| 1P | 1,88 |
| 2C | 2,5 |
| 2D | 1,6 |
| 1X | 20,42 |
| 1Y | 16,91 |
| 1AA | 2,27 |
| 22A | 10,09 |
| 1AB | 8,93 |
| 1AC | 1,86 |
| 1AD | 1,42 |
| 1AE | 0,4 |
| 1AH | 4,99 |
| 1AI | 0,44 |
| 1AL | 2,42 |
| 1AM | 1,46 |
| 1AP | 1,82 |
| 1AQ | 1,86 |
| 1AR | 4,17 |
| 1AS | 5,77 |
| 1AX | 1,23 |
| 1AY | 3,88 |
| 1AZ | 1,88 |
| 22J | 11,91 |
| 1BI | 5,17 |
| 1BD | 4,34 |
| 22AB | 2,02 |
| 1BM | 0,74 |

Como puede deducirse de los resultados representados en la tabla 5, los compuestos de la presente invención no seleccionan sustancialmente como diana hERG y pueden por tanto considerarse como seguros con respecto al riesgo de muerte súbita conectada a una inhibición de hERG.

5 3.18. Determinación de una actividad posible en CYP

En general, los fármacos preferiblemente no deben inhibir enzimas del citocromo P450 de forma que la biotransformación no se vea influida negativamente. Por tanto, los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayos sobre su actividad sobre tales enzimas (CYP).

10 Los ensayos para inhibición del citocromo P450 facilitan la identificación de fármacos candidatos con potencial bajo para interacciones fármaco-fármaco (inhibidores de enzimas débiles). Se realizaron experimentos *in vitro* para determinar si un fármaco inhibe una enzima CYP específica. Los experimentos comprendieron la incubación del fármaco con sustratos de sonda para las enzimas CYP, en los que se emplearon las siguientes isoformas del citocromo P450 recombinante: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, 15 CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, junto con diversos sustratos de sonda que permiten detección de fluorescencia. El protocolo usa una concentración de sustrato única cerca de la K_m aparente y múltiples concentraciones de compuestos. Se determina una CI_{50} como el punto donde tiene lugar inhibición al 50% de la actividad catalítica de las enzimas.

20 Se llevó a cabo el ensayo en placas de microtitulación de 96 pocillos. Las designaciones de las filas fueron de A a H y las designaciones de las columnas fueron de 1 a 12. Este diseño experimental particular fue para llevar a cabo una determinación de CI_{50} en filas duplicadas de 12 pocillos. Cada compuesto (véase la tabla 6 para los compuestos puestos a prueba) se añadió a los pocillos en la columna 1 y se diluyó en serie para los pocillos en la columna 8. Los pocillos 9 y 10 fueron pocillos de control que no contenían ningún compuesto de prueba (por tanto no hubo inhibición –se detectó la inhibición señal total). Los pocillos en columnas 11 y 12 fueron blancos, donde la disolución de PARADA se añadió antes de la adición de la mezcla de 25 enzima/sustrato al sistema de regeneración de NADPH (la única señal presente en estos pocillos es el ruido de fondo). El ensayo se llevó a cabo en un volumen final de 0,2 ml por pocillo.

30 Se prepararon las disoluciones madre de los compuestos puestos a prueba en DMSO a concentración de 10 mM. Se prepararon las disoluciones madre de todos los compuestos (puestos a prueba y control) a 500 veces la concentración deseada en el ensayo y se diluyeron 500 veces con el tampón A de disolución. Se usaron las siguientes 8 concentraciones de los compuestos para determinación de CI_{50} : 0,009, 0,027, 0,082, 0,247, 35 0,741, 2,22, 6,67 y 20 μ M. Después de mezclar los compuestos con disolución que contiene cofactores de NADPH, la placa mezclada se preincubó en un incubador de 37°C durante al menos 10 minutos; a continuación, se midió la fluorescencia de compuestos que usa filtros de excitación/emisión recomendados con el fin de eliminar los resultados falsos que se originan a partir de la autofluorescencia de los compuestos. En la siguiente etapa, la mezcla de enzima/sustrato se añadió a las columnas 1 a 10 y las placas se 40 incubaron 37°C durante tiempos específicos que dependen del CYP puesto a prueba (los tiempos de incubación oscilaron desde 30 hasta 45 minutos). Después de añadir la disolución de PARADA a todos los pocillos y la mezcla de enzima/sustrato respectiva a los pocillos en columnas 11 y 12, la placa se exploró con un escáner de placas fluorescentes. Los filtros de excitación/emisión usados para los ensayos específicos se describen en el manual de instrucciones del kit de selección de GenTest. La CI_{50} se calcula por medio de 45 interpolación lineal a partir de los datos de fluorescencia, en los que se usó la siguiente clasificación: Inhibición fuerte: < 1,1 μ M; Inhibición moderada: 1,1-3,3 μ M; Inhibición suave: 3,3-10 μ M; Inhibición débil: > 10 μ M.

50 Tabla 6: Resultados de selección de CYP 3A4

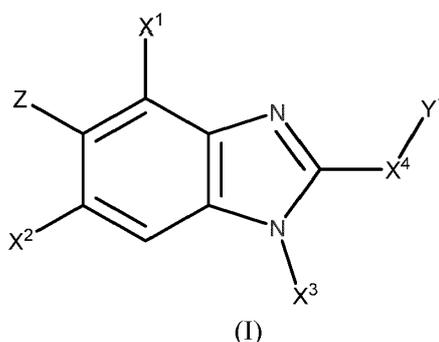
| Ejemplo | inhibición de CYP |
|---------|-------------------|
| 1D | Débil |
| 1A | Suave |
| 2A | Suave |
| 1Q | Suave |
| 2H | Suave |
| 1AA | Moderada |
| 1AE | Moderada |
| 1AF | Débil |
| 1AH | Débil |

| Ejemplo | inhibición de CYP |
|---------|-------------------|
| 22G | Débil |
| 21 | Suave |
| 1AS | Suave |
| 1AX | Moderada |
| 221 | Débil |
| 22J | Suave |
| 1BH | Débil |
| 1BI | Moderada |
| 1BK | Débil |
| 1BC | Suave |
| 1BD | Débil |
| 22AB | Suave |
| 1BM | Moderada |
| 26A | Débil |
| 1M | Moderada |
| 2D | Moderada |
| 1AH | Moderada |

Los resultados mostrados en la tabla 6 muestran que los compuestos de la presente invención son Inhibidores de CYP débiles.

5 También se dan a conocer:

1. Un compuesto de fórmula (I):



10

en la que

X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, -C(=O)T¹, -C(=O)OT⁴ y -S(=O)₂T⁴;

15

Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -alquilo C₁₋₃ y trifluorometilo, con la condición de que Z y X² no sean ambos -alquilo C₁₋₃;

20

X³ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -alquino C₁₋₆ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹ y -S(=O)₂N(T²)(T³), y en el que dichos -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆ y -alquino C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente

25

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$;

X^4 o bien está ausente o bien se selecciona de $-\text{NR}^4$ - y $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)$ -;

5

R^4 se selecciona de H y -alquilo C_{1-6} ;

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-\text{NR}^4$ - o $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)$ -, en el que dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OT}^7$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros;

10

15

T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$, $-\text{OT}^7$, $-\text{ST}^7$, ciano, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^7$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OT}^8$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$;

20

T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$, $-\text{OT}^7$, $-\text{ST}^7$, ciano, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OT}^7$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^5)(\text{T}^6)$;

25

T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; y

T^8 se selecciona de -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según el punto 1, en el que Z y X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I y trifluorometilo.

35

3. Compuesto según el punto 1 ó 2, en el que X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{2-6} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, y en el que dichos -alquilo C_{2-6} , -alqueno C_{2-6} y -alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$.

40

45

4. Compuesto según el punto 1 ó 2, en el que X^3 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alquino C_{1-6} , en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} y -alquino C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$.

50

5. Compuesto según el punto 1 ó 2, en el que X^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -alquino C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, y en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} y -alquino C_{1-6} están sustituidos con un carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$.

55

60

6. Compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que X^4 es $-\text{NR}^4$ - y Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H y -alquilo C_{1-6} , en el que dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-\text{OT}^1$, $-\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}^1$, $-\text{ST}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{T}^1$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{T}^2)(\text{T}^3)$.

65

7. Compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que Y^1 es un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros.
8. Compuesto según el punto 7, en el que Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$ o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros.
9. Compuesto según el punto 7 u 8, en el que X^4 está ausente.
10. Compuesto según el punto 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol;
- 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol;
- 2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6-dibromo-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
- 2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-5,6-dibromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
- 5,6-dibromo-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol;
- trans-1-N-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclohexano-1,4-diamina;
- clorhidrato de 5,6-dibromo-1-ciclopentil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol;
- 5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-propil-1H-1,3-benzodiazol;
- 5,6-dibromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol;
- 5,6-dibromo-1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol;
- (3S)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3S)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-3-amina;
- (3S)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina;
- (3R)-1-[5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-3-amina;
- clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-1-(propan-2-il)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina;
- clorhidrato de 2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-5,6-dibromo-1-etil-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
- clorhidrato de 5,6-dibromo-4-nitro-N-[(3S)-piperidin-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-amina; y
- clorhidrato de 5,6-dibromo-1-(2-metilpropil)-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol.
11. Compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 10, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en el clorhidrato de, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato.
12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 11.
13. Composición farmacéutica según el punto 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad

seleccionada del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad autoinmunitaria y una enfermedad inflamatoria.

5 14. Composición farmacéutica según el punto 12 ó 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en leucemias incluyendo leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, trastorno mieloproliferativo, rechazo de aloinjerto, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

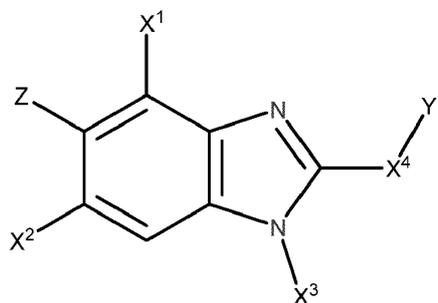
10 15. Método para modular o regular y preferiblemente inhibir serina/treonina o tirosina cinasas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en PIM1-3, FLT3 y DYRK1A y más preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en PIM1-3 y DYRK1A, en el que dichas serina/treonina o tirosina cinasas se exponen a al menos un compuesto de fórmula (I) según uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en el que dicho método se realiza preferiblemente fuera del cuerpo humano o animal.

15 16. Uso de un compuesto de fórmula (I) según uno cualquiera de los puntos 1 a 11 como agente de modulación y preferiblemente de inhibición de serina/treonina o tirosina cinasas, en el que dicha cinasa se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en PIM1-3, FLT3 y DYRK1A y más preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en PIM1-3 y DYRK1A.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que

X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo y -C(=O)OT⁴;

10

Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

X³ es isopropilo o etilo;

15

X⁴ o bien está ausente o bien se selecciona de -NR⁴- y -N(R⁴)(CH₂)-;

R⁴ se selecciona de H y -alquilo C₁₋₆;

20

Y¹ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ y un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X⁴ es -NR⁴- o -N(R⁴)(CH₂)-, en el que dicho -alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³), oxo y -alquilo C₁₋₃, en el que dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OT⁷, -N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 6 miembros;

25

30

T¹, T² y T³ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁷, -S(=O)₂OT⁸ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);

35

T⁴ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, ciano, -C(=O)OT⁷, -C(=O)N(T⁵)(T⁶), -OC(=O)N(T⁵)(T⁶), -S(=O)₂T⁸, -S(=O)₂OT⁷ y -S(=O)₂N(T⁵)(T⁶);

40

T⁵, T⁶ y T⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; y

T⁸ se selecciona de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano y trifluorometilo.

50

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Y¹ es un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X⁴ es -NR⁴- o -N(R⁴)(CH₂)-, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³), oxo y -alquilo C₁₋₃, en el que dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OT⁷, -N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 6 miembros.

5

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Y¹ es un carbociclo o heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X⁴ es -NR⁴- o -N(R⁴)(CH₂)-, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³), oxo y -alquilo C₁₋₃, en el que dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OT⁷, -N(T²)(T³) y un heterociclo saturado de 6 miembros.

10

5. Compuesto según la reivindicación 3 ó 4, en el que X⁴ está ausente.

15

6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que X⁴ está ausente y Y¹ es un heterociclo saturado de 6 miembros en el que dicho heterociclo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹, -S(=O)₂T¹, -S(=O)₂N(T²)(T³), oxo y -alquilo C₁₋₃.

20

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

25

5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1H-1,3-benzodiazol;

5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperazin-1-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol;

(3S)-1-(5,6-dibromo-1-etil-4-nitro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-3-amina;

30

5,6-dibromo-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-4-nitro-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol; y

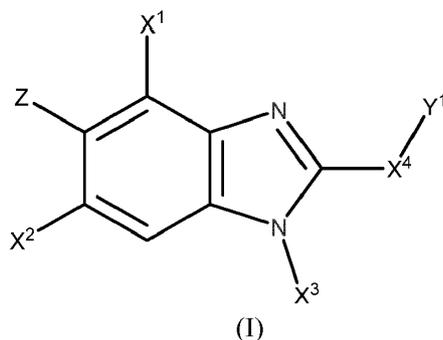
5,6-dibromo-4-nitro-2-(piperidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol.

35

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en el clorhidrato de, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato.

40

9. Composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento mediante terapia, en la que la composición comprende un compuesto de fórmula (I):



45

en la que

X¹ se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo y -C(=O)OT⁴;

50

Z y X² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

55

X³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, -

$N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, y en el que dichos -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} y -alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$ y un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$ y $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$;

X^4 o bien está ausente o bien se selecciona de $-NR^4$ - y $-N(R^4)(CH_2)-$;

R^4 se selecciona de H y -alquilo C_{1-6} ;

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ - o $-N(R^4)(CH_2)-$, en el que dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en el que dicho carbociclo o heterociclo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$, $-S(=O)_2T^1$, $-S(=O)_2N(T^2)(T^3)$, oxo y -alquilo C_{1-3} , en el que dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OT^7$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 6 miembros;

T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^7$, $-S(=O)_2OT^3$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^8$, $-S(=O)_2OT^7$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente de H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano; y

T^8 se selecciona de -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, amino, hidroxilo, tiol y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, una enfermedad autoinmunitaria y una enfermedad inflamatoria.

11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 ó 10, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en leucemias incluyendo leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica crónica, linfoma incluyendo linfoma de células B grandes difuso, mieloma incluyendo mieloma múltiple, trastorno mieloproliferativo, rechazo de aloinjerto, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

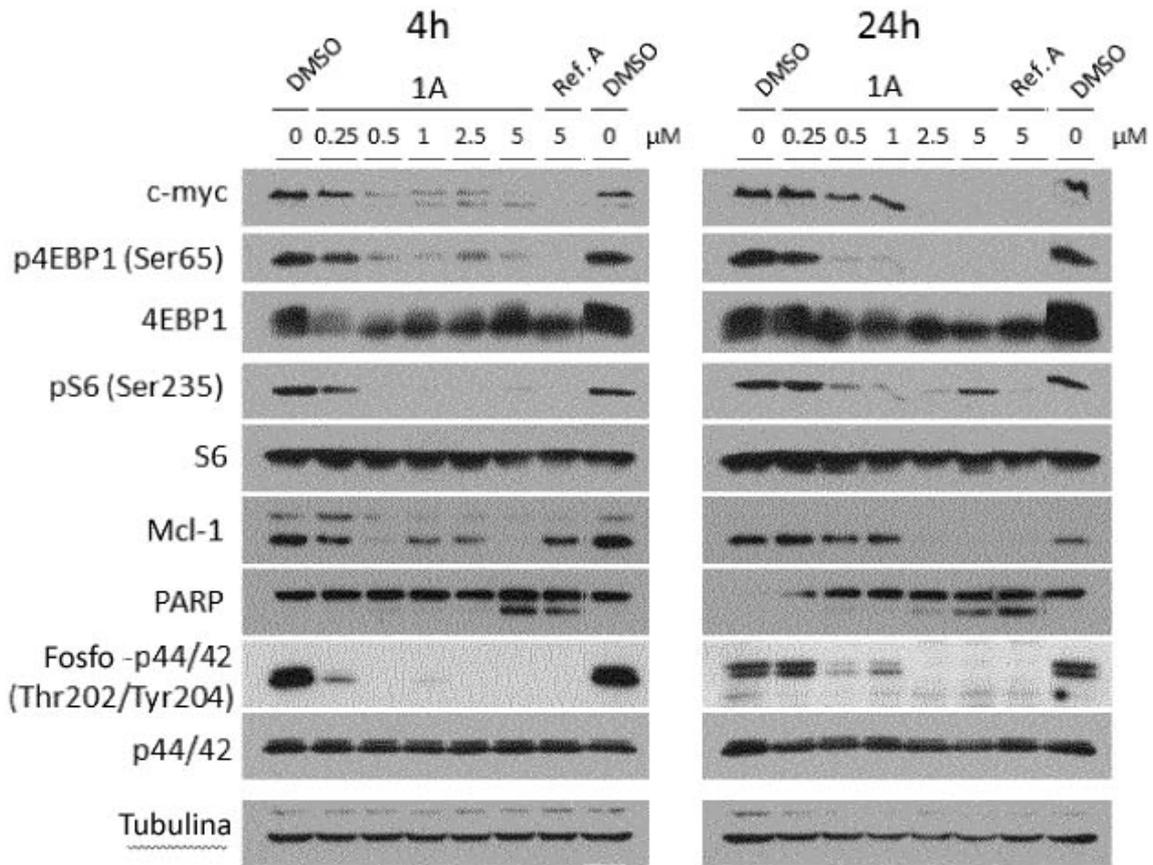


Figura 1

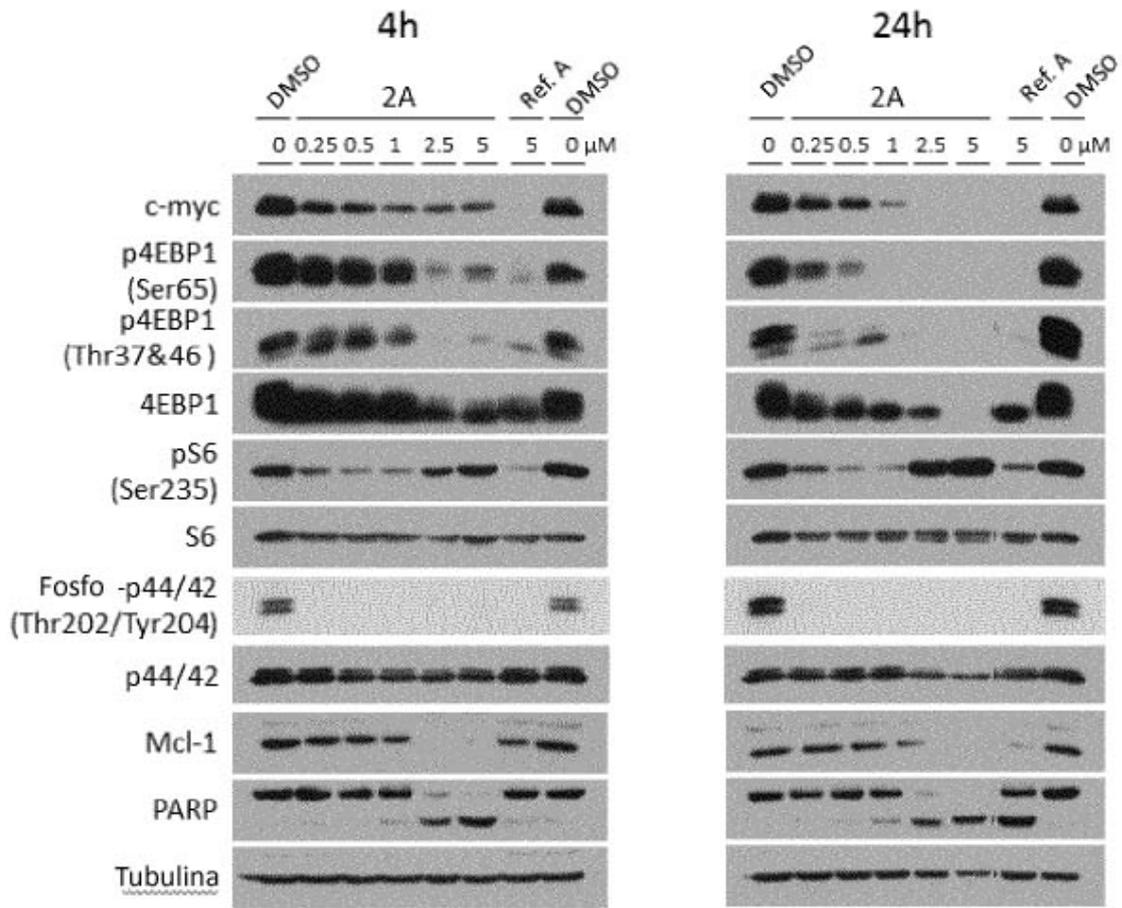


Figura 2

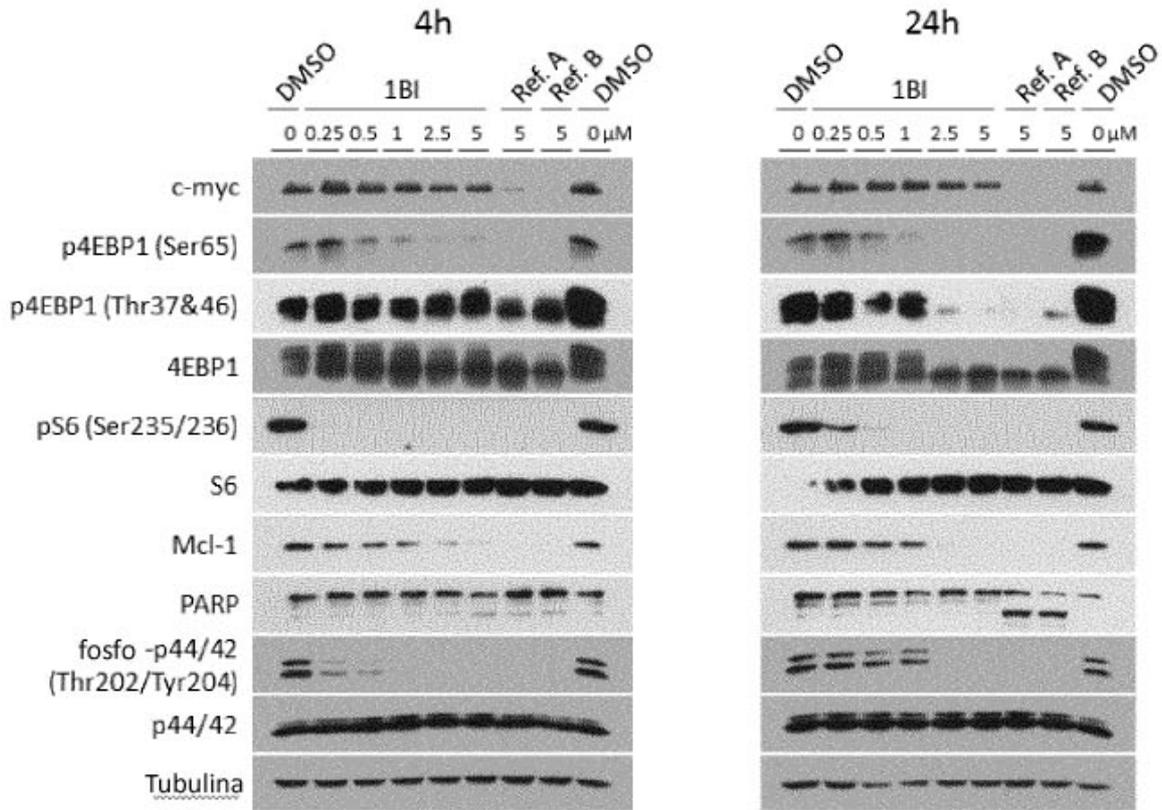


Figura 3

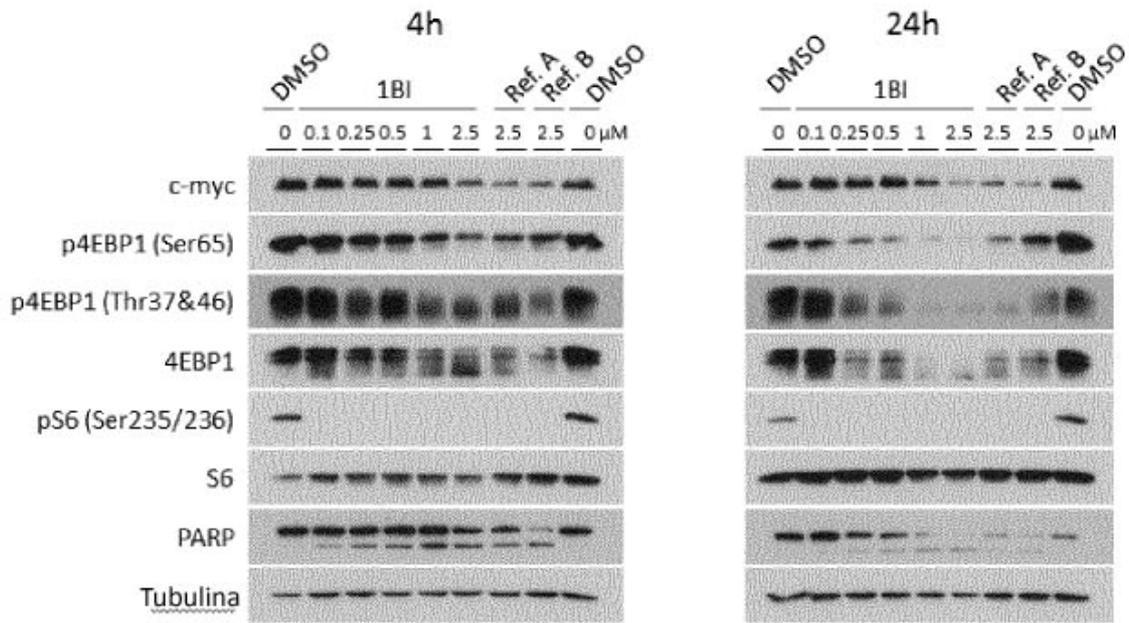


Figura 4

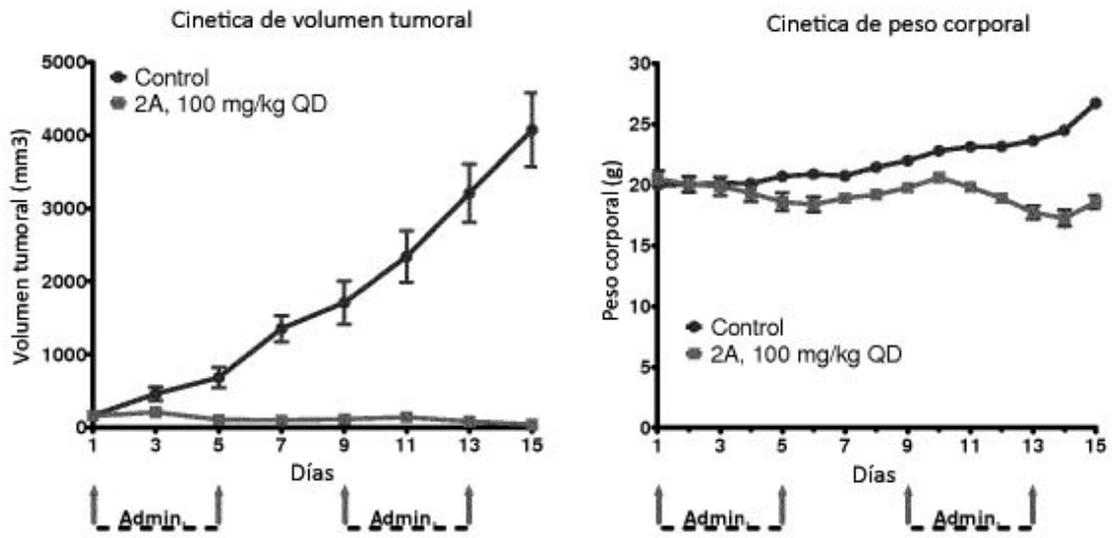


Figura 5

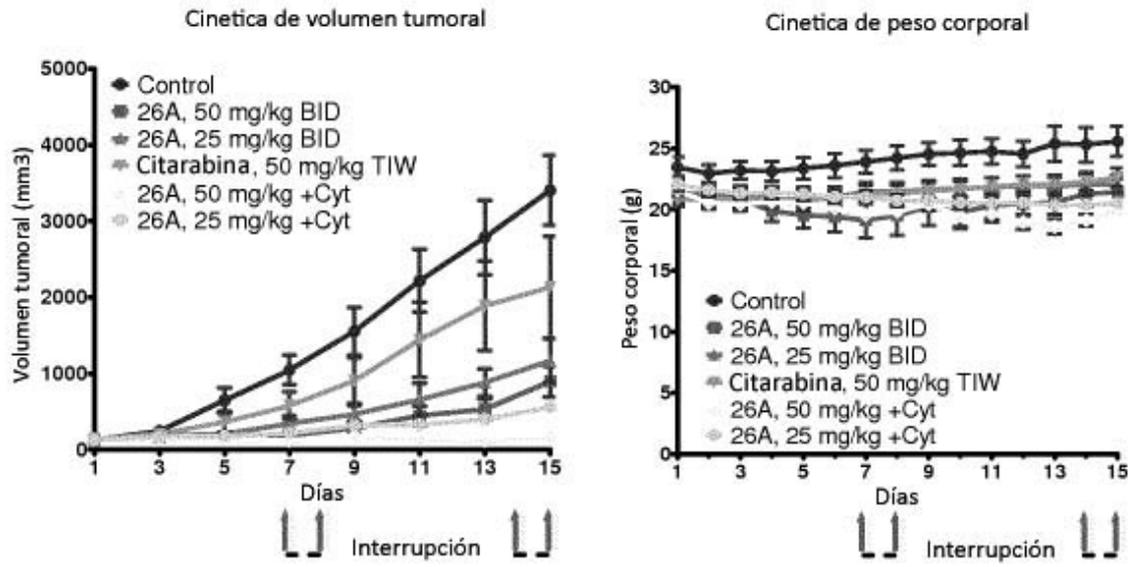


Figura 6