

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
26 de Febrero de 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/016622 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 498/22, 513/22, A61K
31/4439, A61P 35/00 // (C07D 498/22, 263:30, 213:38)
(C07D 513/22, 277:20, 213:38)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2003/000424

(22) Fecha de presentación internacional:

14 de Agosto de 2003 (14.08.2003)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P200201938 16 de Agosto de 2002 (16.08.2002) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo
US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGA-
CIONES CIENTÍFICAS** [ES/ES]; C/Serrano, 117,
E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD EUROPEA DE
MADRID** [ES/ES]; C/ Tajo, Urbanización el Bosque,
E-28760 Villaviciosa de Odón (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **MARTÍN
SÁNCHEZ-CANTALEJO, Yolanda** [ES/ES]; Uni-
versidad Europea de Madrid, C/ Tajo, Urbanización el
Bosque, E-28760 Villaviciosa de Odón (ES). **VILLA
HORMAECHE, María Jesús** [ES/ES]; Universidad
Europea de Madrid, C/ Tajo, Urbanización el Bosque,
E-28760 Villaviciosa de Odón (ES). **SAEZ PIZARRO,
Beatriz** [ES/ES]; Universidad Europea de Madrid, C/ Tajo,
Urbanización el Bosque, E-28760 Villaviciosa de Odón
(ES). **SOTO ROMERO, Javier** [ES/ES]; Universidad
Europea de Madrid, C/ Tajo, Urbanización el Bosque,

E-28760 Villaviciosa de Odón (ES). **FERNÁNDEZ
BRAÑA, Miguel** [ES/ES]; Insto. de Investigaciones
Biomédicas Alberto Sols, Consejo Superior de Investiga-
ciones Científicas, C/ Arturo Duperier, 4, E-28029 Madrid
(ES). **LACAL SANJUAN, Juan Carlos** [ES/ES]; Insto.
de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, Consejo Su-
perior de Investigaciones Científicas, C/ Arturo Duperier,
4, E-28029 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **REPRESA SÁNCHEZ, Domingo**; Con-
sejo Superior de Investigaciones Científicas, Oficina de
Transferencia de Tecnología, C/Serrano, 113, E-28006
Madrid (ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: DERIVATIVES OF 4-4'-BIPYRIDYL-2-2'-BISOXAZOLES AND 4-4'-BIPYRIDYL-2-2'-BISTIAZOLES AS ANTI-NEOPLASIC AGENTS

(54) Título: DERIVADOS DE 4-4'-BIPYRIDIL-2-2'-BISOXAZOLES Y 4-4'-BIPYRIDIL-2-2'-BISTIAZOLES COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

(57) Abstract: The invention relates to novel derivatives of 4-4'-bipyridyl-2-2'-bisoxazoles and 4-4'-bipyridyl-2-2'-bistiazoles, having general formula I with antiproliferative activity and, more specifically, malignant cells such as HT-29. The invention also relates to the industrial production method for same and to the use thereof in the development of pharmaceutical compounds for the treatment of human tumours.

(57) Resumen: La presente invención presenta nuevos derivados de 4-4'-bipiridil-2-2'-bisoxazoles y 4-4'-bipiridil-2-2'-bistiazoles de fórmula general I con actividad antiproliferativa, y concretamente, de células malignas como HT-29. Por otro lado, se indica en la presente patente el mecanismo de su producción industrial y su uso para el desarrollo de compuestos farmacéuticos para el tratamiento de tumores humanos.



WO 2004/016622 A1

TITULO

DERIVADOS DE 4-4'-BIPYRIDIL-2-2'-BISOXAZOLES Y 4-4'-BIPYRIDIL-2-2'-BISTIAZOLES COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

5 SECTOR DE LA TECNICA

Compuestos químicos antitumorales. Síntesis química. Bisoxazoles y bistiazoles.

ESTADO DEL ARTE

10 Recientemente la síntesis de bis- y tris-oxazoles ha atraído mucha atención debido a la presencia de este heterociclo en varios productos naturales, tales como hennoxazoles como se describe en T. Ichiba *et al J. Am. Chem. Soc.* (1991), 113, p 3173, ulapualidas en J. A. Rosener *et al J. Am. Chem. Soc.* (1986), 108, p 846, y micalolidas en Panek *et al J. Am. Chem. Soc.* 15 (2000), 122, p 1235, todos ellos con actividad antifúngica. También la estructura de bistiazoles se encuentra en productos naturales como las micrococcinas según el trabajo de T. R. Kelly *et al Tetrahedron Lett.* (1995), 36, p 5319. En general, todos estos compuestos se caracterizan por la unión de los heterociclos correspondientes en posición 2,4', y su síntesis se aborda 20 mediante la construcción secuencial de los anillos de oxazol o tiazol como se muestra en C. J. Moody *et al Tetrahedron Lett.* (1992), 33, p 7769, o bien mediante el acoplamiento cruzado de los heterociclos formados previamente como describen D. R. Williams *et al Tetrahedron Lett.* (1998), 39, p 8023.

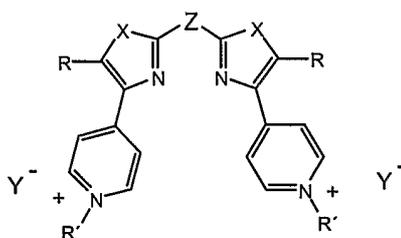
Los ejemplos de bisoxazoles o bistiazoles simétricos son muy escasos 25 en la literatura, y menos frecuente aún es la formación simultánea de ambos anillos con unión 2,2'. R. Schröder *et al Liebigs. Ann. Chem.* (1975), p 533, describen la síntesis del 5,5'-bifenil-2,2'-bisoxazol por acoplamiento de 5-feniloxazol-2-illitio con 2-tosiloxazol con rendimiento del 25%. Más tarde, K. Burgess *et al Synthesis* (1988), 36, p 199, sintetizan el 4,4'-trifluorometil-5,5'- 30 fluor-2,2'-bisoxazol, y el correspondiente bistiazol, con espaciador *p*-fenilo entre los anillos heterocíclicos, por tratamiento de 4,4-bis(trifluorometil)-hetero-1,3-dienos con cloruro de estaño (II); también, K. Burgess *et al Synthesis* (1988),

36, p 194, describen la síntesis de otros 5,5'-bisoxazoles simétricos mediante acoplamiento del anillo de 5-fluoroxazol preformado a través de un espaciador. En un trabajo posterior, B. Helmreich *et al United States Patent N° 5300625 (1994)* utilizan la metodología desarrollada por Burguess para obtener
5 polímeros con estructura de 2,2'-bisoxazol. No obstante lo anterior, no se han encontrado antecedentes sobre la utilización de bisoxazoles o bistiazoles en la terapia anticancerosa.

DESCRIPCION

10 Descripción breve

La presente invención presenta nuevos derivados de 4-4'-bipiridil-2-2'-bisoxazoles y 4-4'-bipiridil-2-2'-bistiazoles de fórmula general I:



I

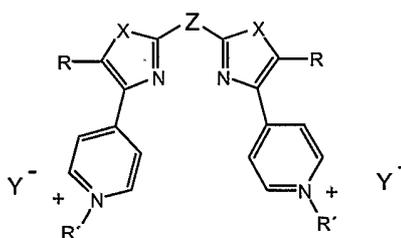
15 donde X puede ser oxígeno o azufre; Z puede no existir o bien ser 1,2-etilideno, isopropilideno, *p,p'*-bifenilo, *p*-fenilo, *m*-fenilo, 2,6-piridileno, *p,p'*-oxidifenilo, *p,p'*-hexafluoroisopropilidendifenilo; R pueden ser hidrógeno o sustituyentes de los habituales en la química orgánica, como alquilos, alquilidenos, alquinos, arilos, o grupos funcionales como halógenos, alcoholes, tioles, éteres,
20 tioéteres, sulfoxidos, sulfonas, aminas con o sin sustituyentes, nitro, aldehídos, cetonas, nitrilo, ácidos carboxílicos y cualquiera de sus derivados, como ésteres, amidas, hidrazidas, ácidos hidroxámicos, con o sin sustituyentes, ácidos sulfónicos y cualquiera de sus derivados equivalentes a los citados para los ácidos carboxílicos, etc, así como una sal, orgánica o inorgánica,
25 farmacológicamente aceptable o profármacos de la misma, como sulfato, metanosulfonato, hidrocloruro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc; R' puede no existir o ser grupos alquilo; Y puede, a su vez, no existir, o ser

sulfato, metanosulfonato, hidrocloreuro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc. Por otro lado, se indica en la presente patente el mecanismo de su producción industrial y forma parte de la presente invención.

5 Finalmente, en la presente patente se describe la capacidad de estos compuestos para inhibir la proliferación celular y, concretamente, la de células malignas como HT-29, por lo que tienen aplicación en la terapia anticancerosa, y dicho uso forma parte de la presente invención.

10 Descripción detallada

La presente invención presenta nuevos derivados de 4-4'-bipiridil-2-2'-bisoxazoles y 4-4'-bipiridil-2-2'-bistiazoles de fórmula general I:



15 Por otro lado, en la presente patente se describe la síntesis química de los bisoxazoles objeto de esta patente se puede realizar según se indica en la Figura 1.

Mediante una reacción de acilación de 4-aminometilpiridina con diferentes agentes acilantes, en forma de ácidos dicarboxílicos ($\text{HO}_2\text{C-Z-CO}_2\text{H}$) en presencia de un reactivo de condensación o derivados activados de los mismos, se obtienen diamidas **IIA** con diferentes espaciadores (Z). Los compuestos **IIA** se transforman directamente en los bisoxazoles **IVA** por tratamiento con algunos anhídridos fluorados, como los anhídridos trifluoracético, pentafluoropropiónico y heptafluorbutanoico a distintas temperaturas y en tolueno como disolvente y empleando una base, como la piridina.

25

Para la introducción de otros grupos R se utiliza un método complementario vía la anhidrobase **IIIA**, obtenida por tratamiento de la correspondiente diamida **IIA** con cloroformiato de etilo, empleando una base

como la trietilamina. Los compuestos **IIIA** se obtienen en general como sólidos insolubles en el seno del disolvente de reacción (acetona) y se purifican por métodos convencionales. No obstante, la posterior reacción de formación de oxazoles se puede llevar a cabo con éxito trabajando con el sólido insoluble, que contiene la anhidrobase e hidrocloreuro de trietilamina en relación 1:5, según se puede estimar en base a sus espectros de RMN-¹H. Así, las anhidrobases **IIIA** son tratadas posteriormente con distintos anhídridos o derivados de ácido a diferentes temperaturas para obtener los bisoxazoles **IVA**, los cuales dan lugar a la estructura general **IA** por cuaternización del nitrógeno piridínico con el derivado alquílico correspondiente. Tanto los productos **IA** como **IVA** así obtenidos se purifican por métodos convencionales, y pueden identificarse y caracterizarse por los procedimientos analíticos habituales.

Por otro lado, para la síntesis de bistiazoles se prepara inicialmente la bistioamida y se continúa la secuencia anterior de la forma que se indica en el esquema. Mediante reacción de las diamidas **IIA** con el reactivo de Lawensson a la temperatura de reflujo del THF se obtienen las correspondientes tioamidas **IIB** con diferentes espaciadores (Z). Estos compuestos **IIB** se transforman directamente en los bistiazoles **IVB** por tratamiento con algunos anhídridos fluorados, por ejemplo, anhídrido trifluoracético, en las condiciones idénticas a las descritas para la transformación de las amidas **IIA** en bisoxazoles **IVA**. Para la introducción de otros grupos R se sigue una metodología análoga a la ya descrita para la síntesis de bisoxazoles.

En los siguientes ejemplos se describen la síntesis de compuestos derivados de la fórmula I, y finalmente los resultados de actividad antiproliferativa en células cancerosas HT29 (ver Ejemplo 8 y Tabla II) que indican que estos compuestos presentan una actividad antitumoral y por tanto son candidatos para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de procesos cancerígenos humanos y dicho uso forma parte de la presente invención.

Por otro lado, en la siguiente tabla (Tabla I) se indican más ejemplos de bisoxazoles y bistiazoles derivados de la fórmula general I, y forman parte de la presente invención.

Tabla I. Compuestos químicos tipo bisoxazoles y bistiazoles derivados de la fórmula general I

Compuesto	X	Z	R	R'
1	O	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	—
2	O	CH ₃ -C-CH ₃	CF ₃ -CF ₂ -	—
3	O	—	CH ₃	—
4	O	—	CF ₃	—
5	O	<i>p</i> -bifenilo	CH ₃	—
6	O	<i>p</i> -bifenilo	CF ₃	—
7	O	<i>p</i> -bifenilo	CF ₃ -CF ₂ -	—
8	O	<i>p</i> -fenilo	CH ₃	—
9	O	<i>p</i> -fenilo	CF ₃	—
10	O	<i>p</i> -fenilo	CF ₃ -CF ₂ -	—
12	O	<i>p</i> -fenilo	CF ₃ -CF ₂ -CF ₂ -	—
13	O	<i>m</i> -fenilo	CH ₃	—
24	O	<i>m</i> -fenilo	CF ₃	—
15	O	2,6-piridinio	CH ₃	—
16	O	Ph-C(CF ₃) ₂ -Ph	CF ₃	—
17	O	Ph-O-Ph	CF ₃	—
18	S	CH ₃ -C-CH ₃	CF ₃	—
19	S	<i>p</i> -fenilo	CF ₃	—
20	S	Ph-O-Ph	CF ₃	—
21	O	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃
22	O	CH ₃ -C-CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₃
23	O	CH ₃ -C-CH ₃	CF ₃	CH ₃
24	O	<i>p</i> -bifenilo	CH ₃	<i>i</i> -Pr
25	O	<i>p</i> -fenilo	CH ₃	<i>n</i> -Bu
26	O	<i>m</i> -fenilo	CF ₃	Bn
27	O	<i>p</i> -fenilo	CF ₃	CH ₃
28	O	<i>p</i> -fenilo	CF ₃ CF ₂	<i>i</i> -Pr

Los compuestos químicos descritos en esta patente pueden utilizarse como principios activos antitumorales en pacientes humanos pudiendo ser preparados y administrados, de acuerdo a los conocimientos existentes en el estado del arte del desarrollo galénico, de distintas formas como inyectables, cápsulas, grageas o tabletas, tanto como base libre como en forma de alguna de las sales citadas, y todas ellas forman parte de la presente invención. De igual forma, las formas sólidas se elaboran en presencia de los excipientes necesarios, como, entre otros, manitol, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, silicagel, talco, estearato magnésico, óxido de titanio,

colorantes y antioxidantes de calidad USP, y forman parte de la presente invención.

A continuación se describen algunos ejemplos no limitativos del alcance del presente invento.

5

EJEMPLOS

Ejemplo 1.- Preparación de 2,2-bis[(5-metil-4-(4-piridil)-2-oxazolil)]propano (Z= (CH₃)₂C; X = O; R = CH₃).

Sobre una suspensión de *N,N'*-bis(1-etoxicarbonil-1,4-
10 dihidropiridilmetilen)-2,2-dimetilmalonamida con clorhidrato de trietilamina (218 mg, 0.48 mmol) en anhídrido acético (5 ml) mantenida bajo atmósfera de argón, se añadió tetracloruro de estaño (0.3 ml, 1M SnCl₄, 0.3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y, a continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Sobre el crudo obtenido se añadió agua (3
15 ml) y se dejó un tiempo hasta que se pudo triturar el sólido resultante. Este sólido se filtró a vacío, se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico al 5%, con agua, y finalmente, con acetona. El sólido que se recogió resultó ser el 2,2-bis[(5-metil-4-(4-piridil)-2-oxazolil)]propano (150 mg, 80%), como un sólido beige, p.f. > 300°C. ¹H-RMN (δ, ppm) (DMSO-d₆): 2.54 (s, 6H, CH₃), 7.60 (d, 4H, J=6.0, Py); 8.57 (d, 4H, J=6.0, Py). ¹³C-RMN (δ, ppm) (DMSO-d₆): 11.83, 25.01, 38.00, 120.27, 131.29, 138.79, 147.46, 149.98, 163.27. IR (cm⁻¹) (KBr): 3432, 2987, 1621, 1596, 1543, 1458, 1415, 1291. Em (m/z) (%): 360 (M⁺, 68), 345 (47), 317 (6), 201 (100), 159 (7), 106 (5), 69 (81).
20 Análisis calculado para C₂₁H₂₀N₄O₂: 69.98%C, 5.59%H, 15.55%N; exp. 69.87%C, 5.54%H, 15.49%N.
25

Ejemplo 2.- Preparación de 2,2-bis[(5-trifluorometil-4-(4-piridil)-2-oxazolil)]propano (Z= (CH₃)₂C; X = O; R = CF₃).

Sobre una suspensión de *N,N'*-bis(4-piridilmetilen)-2,2-
30 dimetilmalonamida (190 mg, 0.6 mmol) en 15 ml de tolueno seco, mantenida bajo atmósfera de argón, se añadió piridina (0.6 ml, 7 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y, seguidamente, se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0.6 ml, 4.25 mmol). Se dejó que el conjunto alcanzara temperatura ambiente y

se mantuvo la agitación durante 12 h. Al cabo de este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionó una disolución de carbonato sódico 5% (5 ml). El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico y se secaron con sulfato sódico anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) y se obtuvo el 2,2-bis[(5-trifluorometil-4-(4-piridil)-2-oxazolil)]propano (200 mg, 80%), como un sólido amarillo-beige, p.f. 126-128 °C (etanol). ¹H-RMN (δ, ppm) (CDCl₃): 2.09 (s, 6H, CH₃), 7.64 (d, 4H, J=6.0, Py), 8.73 (d, 4H, J=6.0, Py). ¹³C-RMN (δ, ppm) (CDCl₃): 25.32, 39.83, 118.97, 120.75, 136.29, 137.56, 150.08, 150.34, 165.54. IR (cm⁻¹) (KBr): 3447, 2992, 1701, 1622, 1594, 1570, 1545, 1500, 1418, 1382. Em (m/z) (%): 468 (M⁺, 81), 453 (8), 255 (100), 189 (15), 158 (7), 63 (8). Análisis calculado para C₂₁H₁₄F₆N₄O₂: 53.86%C, 3.01%H, 11.96%N; exp. 53.77%C, 2.97%H, 11.86%N.

Ejemplo 3.- Preparación de diyoduro de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-oxazolil)]bifenilo (Z = p-bifenilo; X = O; R = CF₃, R' = CH₃)

Sobre una disolución de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(4-piridil)-2-oxazolil)]bifenilo (40 mg, 0.07 mmol) en isopropanol seco (2 ml), mantenida bajo atmósfera de argon, se adicionó yoduro de metilo (2.5 ml, 40 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5h y al cabo de este tiempo, se enfrió, se añadió más yoduro de metilo (1ml, 16 mmol) y se calentó a reflujo durante otras 12h. Al cabo de este tiempo, se enfrió la reacción y se evaporó el disolvente en el rotavapor, obteniéndose un crudo que fue identificado como el diyoduro de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-oxazolil)]bifenilo (53 mg, 89 %). El crudo no fue purificado posteriormente. ¹H-RMN (δ, ppm) (DMSO-d₆): 4.21 (s, 6H, CH₃), 8.09 (d, 4H, J= 7.9, Py), 8.27 (d, 4H, J= 8.5, Ph), 8.42 (d, 4H, J= 8.5, Ph), 9.14 (d, 4H, J=4.1, Py). ¹³C-RMN (δ, ppm) (CDCl₃): 48.06, 119.35, 123.50, 124.19, 124.27, 124.53, 126.09, 126.11, 127.82, 127.95, 128.00, 135.3, 137.18, 142.05, 142.33, 142.37, 143.20, 146.45, 147.92, 161.95. IR (cm⁻¹) (KBr): 3436, 3042, 2360, 1643, 1613, 1585, 1514, 1486, 1463, 1381, 1293.

Análisis calculado para $C_{32}H_{22}F_{6}I_2N_4O_2$: 44.57%C, 2.57%H, 6.50%N; exp. 44.60%C, 2.51%H, 6.46%N.

Ejemplo 4.- Preparación de diyoduro de 4,4'-bis[(5-pentafluoroetil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-oxazolil)]bifenilo (Z = p-bifenilo; X = O; R = CF_2CF_3 , R' = CH_3)

Sobre una disolución de 4,4'-bis[(5-pentafluoroetil-4-(4-piridil)-2-oxazolil)]bifenilo (27 mg, 0.044 mmol) en isopropanol seco (2 ml), mantenida bajo atmósfera de argón, se adicionó yoduro de metilo en exceso (2.5 ml, 40 mmol). El conjunto se calentó a reflujo durante 5h y, al cabo de este tiempo, se enfrió, se añadió más yoduro de metilo (1ml, 16 mmol) y se calentó a reflujo durante otras 12h. Al cabo de este tiempo, se enfrió la reacción y se evaporó el disolvente en el rotavapor, obteniéndose el diyoduro de 4,4'-bis[(5-pentafluoroetil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-oxazolil)]bifenilo (27 mg, rendimiento cuantitativo). El crudo no fue purificado posteriormente. 1H -RMN (δ , ppm) (DMSO- d_6): 4.42 (s, 6H, CH_3), 8.10 (d, 4H, J= 6.7, Py), 8.26 (d, 4H, J= 8.5, Ph), 8.40 (d, 4H, J= 8.5, Ph), 9.14 (d, 4H, J=6.7, Py). ^{13}C -RMN (δ , ppm) (DMSO- d_6): 48.11, 109.3, 118.4, 124.22, 126.48, 126.52, 127.96, 128.12, 130.12, 137.35, 142.50, 143.41, 146.43, 162.97. IR (cm^{-1}) (KBr): 3437, 2361, 2342, 1717, 1684, 1646, 1616, 1559, 1541, 1588, 1489, 1374, 1337, 1218, 1120. Análisis calculado para $C_{34}H_{22}F_{10}I_2N_4O_2$: 42.43%C, 2.30%H, 5.82%N; exp. 42.36%C, 2.27%H, 5.79%N.

Ejemplo 5.- Preparación de diyoduro de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-oxazolil)]hexafluoroisopropilidendifenilo (Z = Ph-(CF_3) $_2$ C-Ph; X = O; R = CF_3 , R' = CH_3)

Sobre una disolución de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(4-piridil)-2-oxazolil)]hexafluoroisopropilidendifenilo (3 mg, 0.04 mmol) en isopropanol (4 ml) mantenida bajo atmósfera de argón, se adicionó yoduro de metilo en exceso (0.1 ml, 1.6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4h. Al cabo de este tiempo, se enfrió, se añadió más yoduro de metilo (0.1ml, 1.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró el sólido obtenido que resultó ser el 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-oxazolil)] hexafluoroisopropilidendifenilo (24 mg, 60%). El crudo no fue

purificado posteriormente. $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 9.13 (d, 4H, $J=7$ Hz); 8.38 (d, 4H, $J=6.69$ Hz Pyr); 8.29 (d, 4H, $J=8.55$ Hz, Ph); 7.67 (d, 4H, $J=7.92$, Ph); 4.41 (s, 6H, Me). $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 48.12, 118.69, 124.04, 125.86, 126.14, 127.79, 130.95, 135.73, 136.47, 137.15, 143.09, 146.54, 161.29. IR (cm^{-1}) (KBr): 3468, 1647, 1508, 1466, 1383, 1289, 1255, 1213, 1176, 1140. Análisis calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{22}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$: 52% C , 2.19% H , 5.53% N ; exp. 41.46% C , 2.13% H , 5.48% N .

Ejemplo 6.- Preparación de 2,2-bis[(5-trifluorometil-4-(4-piridil)-2-tiazolil)]propano (Z= $(\text{CH}_3)_2\text{C}$; X = S; R = CF_3).

10 Sobre una suspensión de *N,N'*-bis(4-piridilmetileno)-2,2-dimetil-1,3-propanoditioamida (123 mg, 0.36 mmol) en 4 ml de tolueno seco, mantenida bajo atmósfera de argón, se añadió piridina (0.35 ml, 4.32 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y, seguidamente, se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0.31 ml, 2.16 mmol). Se dejó que el conjunto alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 12 h. Al cabo de este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionó una disolución de carbonato sódico 5% (5 ml). El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico y se secaron con sulfato sódico anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:hexano 9:1) y se obtuvo el 2,2-bis[(5-trifluorometil-4-(4-piridil)-2-tiazolil)]propano (Z= $(\text{CH}_3)_2\text{C}$; X = S; R = CF_3) (36 mg, 25%), como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 1.96 (s, 6H, CH_3); 7.61 (d, 4H, $J=6.1$ Hz, Py); 8.74 (d, 4H, $J=6.1$ Hz, Py). $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm) (DMSO-d_6): 117.23, 120.79, 122.38, 135.06, 135.69, 138.76, 138.79, 142.54, 150.44, 150.63, 165.78, 180.18. IR (cm^{-1}) (KBr): 2928, 2360, 1829, 1733, 1717, 1653, 1647, 1623, 1594, 1570, 1546, 1506, 1457, 1419, 1383, 1373, 1337, 1250, 1208, 1182, 1147, 1103, 988. Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{S}_2$: 50.40% C , 2.80% H , 11.20% N ; exp. 50.27% C , 2.78% H , 11.15% N .

Ejemplo 7.- Preparación de diyoduro de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolil)]-1,1'-oxibisbenceno (Z= Ph-O-Ph; X = S; R = CF₃, R' = CH₃)

Sobre una disolución de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(4-piridil)-2-tiazolil)]-1,1'-oxibisbenceno (40 mg, 0.06 mmol) en una mezcla isopropanol:MeOH:EtOH 1:1:1 (4 ml) mantenida bajo atmósfera de argón, se adicionó yoduro de metilo en exceso (0.1 ml, 1.3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7h. Se adicionó más yoduro de metilo (0.1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se adicionó de nuevo yoduro de metilo (0.1 ml), se calentó a reflujo otras 7h y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido obtenido se filtró a vacío y resultó ser el diyoduro de 4,4'-bis[(5-trifluorometil-4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolil)]-1,1'-oxibisbenceno (51 mg, 93%). ¹H-RMN (δ, ppm) (DMSO-d₆): 4.41 (s, 6H, CH₃), 7.38 (d, 4H, J=9.1, Ph), 8.22 (d, 4H, J=9.1, Ph), 8.39 (d, 4H, J=6.1, Py), 9.12 (d, 4H, J= 6.7, Py). ¹³C-RMN (δ, ppm) (CDCl₃): 48.07, 119.93, 120.40, 120.60, 126.13, 126.16, 126.17, 129.80, 135.92, 137.14, 137.17, 143.28, 146.33, 146.63, 159.17, 161.92. IR (cm⁻¹) (KBr): 3882, 3839, 3739, 3676, 2360, 1772, 1749, 1717, 1654, 1636, 160,6, 1559, 1541, 1508, 1489, 1473, 1458, 1418, 1376, 1339, 1295. Análisis calculado para C₃₂H₂₂F₆I₂N₄OS₂: 42.19%C, 2.42%H, 5.15%N; exp. 42.21%C, 2.38 %H, 5.13%N.

Ejemplo 8.- Ensayos de actividad antitumoral de los compuestos químicos de la presente patente.

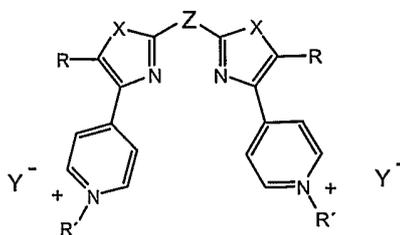
Los productos descritos en los ejemplos anteriores han presentado una importante actividad antiproliferativa en células cancerosas HT29 valorada según se ha descrito anteriormente [Hernández-Alcoceba R., Saniger L., Campos J., Núñez M.C., Khaless F., Gallo M.A., Espinosa A., and Lacal J.C. (1997). Choline kinase inhibitors as a novel approach for antiproliferative drug design. *Oncogene* 15, 2289-2301; Hernández-Alcoceba R., Fernández F. and Lacal J.C. (1999). A novel mechanism for anticancer drug discovery: In vivo antitumor activity by inhibition of phosphorylcholine production. *Cancer Research* 59:3112-3118]. En la tabla siguiente (Tabla II) se indican las actividades de algunos de los ejemplos:

Tabla II.- Nivel de IC₅₀ de los compuestos químicos de los ejemplos anteriores.

EJEMPLO	1	2	3	4	5	6	7
IC ₅₀ (μM)	65 μM	0.75 μM	4 μM	0.2 μM	3.8 μM	1.0 μM	5.7 μM

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos químicos derivados de 4-4'-bipiridil-2-2'-bisoxazoles y 4-4'-bipiridil-2-2'-bistiazoles de fórmula general I:

**I**

5 donde X puede ser oxígeno o azufre; Z puede no existir o bien ser 1,2-etilideno, isopropilideno, *p,p'*-bifenilo, *p*-fenilo, *m*-fenilo, 2,6-piridileno, *p,p'*-oxidifenilo, *p,p'*-hexafluoroisopropilidendifenilo; R pueden ser hidrógeno o sustituyentes de los habituales en la química orgánica, como alquilo, alquilidenos, alquinos,
 10 arilos, o grupos funcionales como halógenos, alcoholes, tioles, éteres, tioéteres, sulfoxidos, sulfonas, amins con o sin sustituyentes, nitro, aldehidos, cetonas, nitrilo, ácidos carboxílicos y cualquiera de sus derivados, como ésteres, amidas, hidrazidas, ácidos hidroxámicos, con o sin sustituyentes,
 15 entre otros, para los ácidos carboxílicos, así como una sal, orgánica o inorgánica, farmacológicamente aceptable o profármacos de la misma, como sulfato, metanosulfonato, hidrocloreuro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc; R' puede no existir o ser grupos alquilo; Y puede, a su vez, no
 20 existir, o ser, entre otros, sulfato, metanosulfonato, hidrocloreuro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato.

2.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que X es O.

25 3.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que X es S.

4.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es un enlace sencillo.

- 5.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es etano-1,2-diilo.
- 6.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es propano-2,2-diilo.
- 5 7.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es *m*-fenilo.
- 8.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es *p*-fenilo.
- 9.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es *p*-bifenilo.
- 10 10.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es 4,4'-oxidifenilo.
- 11.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es 4,4'-(hexafluorisopropiliden) difenilo.
- 15 12.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es piridin-2,6-diilo.
- 13.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R es metilo.
- 20 14.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R es trifluormetilo.
- 15.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R es pentafluoroetilo.
- 16.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R es heptafluoropropilo.
- 25 17.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R' es metilo.
- 18.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R' es etilo.
- 30 19.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R' es *i*-propilo.

- 20.- Compuestos químicos según la reivindicación 1 caracterizados porque los compuestos de fórmula I son aquellos en los que R' es *n*-butilo.
- 21.- Compuestos químicos según la reivindicación 1^a, en que los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que R' es bencilo.
- 5 22.- Sales de compuestos químicos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 21, farmacológicamente aceptables o profármacos de los mismos como, entre otros, sulfato, metanosulfonato, hidrocloreuro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato y benzoato.
- 10 23.- Un medicamento caracterizado porque alguno de sus principios activos es un compuesto químico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 22.
- 24.- El uso del medicamento según la reivindicación 23 en el tratamiento de procesos tumorales.
- 25.- Un método para la producción industrial de los compuestos químicos
- 15 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 21 según un método cualquiera de los utilizados en la síntesis orgánica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7 C07D 498/22, 513/22, A61K 31/4439, A61P 35/00 // (C07D 498/22, 263:30, 213:38)(C07D 513/22, 277:20, 213:38) According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7 C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3148194 A (WAUGH et al.) 08.09.1964, 1 examples 1-5, column 1, lines 27	1-23, 25
A	RICE, C. et al.:New multidentate ligands for supramolecular coordination chemistry: double and triple helical complexes of ligands containing pyridil and thiazol donor units. J. Chem. Society, Dalton transactions, 2001, Vol. 5, pages 550-559, page 551, set L3	1-21
A	DD 260698 A (TECHNISCHE HOCHSCHULE "CARL SCHORLEMMER") 05.10.1988, pages 1-2	1-21
A	FR 2066252 A (SUMIMOTO CHEM. CO. LTD) 06.08.1971 pages 1-2	1-21
A	JP 2000318313 A (YAMAMOTO CHEM INC), abstract 21.11.2000. En Patent Abstract of Japan [CD ROM]	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 21 October 2003 (21 10 2003)	Date of mailing of the international search report 06 November 2003 (06.11.2003)	
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.	Authorized officer H. Aylagas Cancio	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 03/00424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3148194 A		08.09.1964	NONE
DD 260698 A		05.10.1988	NONE
FR 2066252 A		06.08.1971	NONE
JP 2000318313 A		21.11.2000	NONE

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 03/00424

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 498/22, 513/22, A61K 31/4439, A61P 35/00 // (C07D 498/22, 263:30, 213:38) (C07D 513/22, 277:20, 213:38)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷ C07D, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 3148194 A (WAUGH et al.) 08.09.1964, 1 ejemplos 1-5, columna 1, línea 27	1-23, 25
A	RICE, C. et al.:New multidentate ligands for supramolecular coordination chemistry: double and triple helical complexes of ligands containing pyridil and thiazol donor units. J. Chem. Society, Dalton transactions, 2001, Vol. 5, páginas 550-559, página 551, conjunto L3.	1-21
A	DD 260698 A (TECHNISCHE HOCHSCHULE "CARL SCHORLEMMER") 05.10.1988, páginas 1-2.	1-21
A	FR 2066252 A (SUMIMOTO CHEM. CO. LTD) 06.08.1971 páginas 1, 2.	1-21
A	JP 2000318313 A (YAMAMOTO CHEM INC), (resumen) 21.11.2000. En Patent Abstract of Japan [CD ROM]	1-21

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

21 Octubre 2003 (21.10.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

06 NOV 2003 06. 11. 03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

Nº de teléfono + 34 91 3495475

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 03/00424

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3148194 A	08.09.1964	NINGUNO	
DD 260698 A	05.10.1988	NINGUNO	
FR 2066252 A	06.08.1971	NINGUNO	
JP 2000318313 A	21.11.2000	NINGUNO	