

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 407**

51 Int. Cl.:

C07D 277/46 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2013 PCT/EP2013/073439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072486**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2013 E 13792631 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2917190**

54 Título: **Nuevos compuestos de bencenosulfonamida tiazol**

30 Prioridad:

09.11.2012 EP 12306391

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2017

73 Titular/es:

**INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (33.0%)
101 Rue de Tolbiac
75013 Paris, FR;
UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS (33.3%) y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**ROCCHI, STÉPHANE;
BALLOTTI, ROBERT;
BENHIDA, RACHID;
CEREZO, MICHAEL;
DUCA, MARIA y
JOLY, JEAN-PATRICK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 637 407 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

Nuevos compuestos de bencenosulfonamida tiazol

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de bencenosulfonamida tiazol activos para el tratamiento del cáncer.

5 Antecedentes de la invención

El melanoma cutáneo derivado de la transformación de melanocitos es uno de los más letales cánceres entre los adultos jóvenes. Su incidencia ha aumentado a una velocidad dramática durante las últimas décadas. El melanoma tiene una alta capacidad de invasión y una rápida metástasis a otros órganos. El pronóstico del melanoma metastásico es extremadamente peyorativo, ya que los diversos protocolos de quimioterapia e inmunoterapia no han mostrado un beneficio real de supervivencia. En efecto, en la etapa ganglionar metastásico, el pronóstico se deteriora considerablemente con una tasa de supervivencia del 50% después de 5 años. En la etapa de la metástasis visceral, el pronóstico es catastrófico con una media de supervivencia de 6 meses. Por lo tanto, el melanoma, que representa sólo el 5% de los cánceres cutáneos, representa el 80% de las muertes asociadas a este tipo de cáncer. Con una incidencia, que se duplica cada diez años (10.000 nuevos casos en Francia en 2007), el melanoma constituye un verdadero problema para la salud pública. Por último, aunque recientemente se obtuvieron resultados prometedores con vemurafenib y dabrafenib, dos inhibidores de la vía B-Raf, las respuestas siguen siendo transitorias. De hecho, vemurafenib y dabrafenib se dirigen sólo a melanomas mutados en B-Raf (aproximadamente el 50% de los melanomas metastásicos). Desafortunadamente, después de un corto periodo de regresión, el melanoma adquiere en todos los casos, una resistencia frente al fármaco y la metástasis vuelve a desarrollarse, aumentando sólo aproximadamente 2 meses la esperanza de vida del paciente. La identificación de estos mecanismos de resistencia es ahora el tema de numerosos trabajos, pero ningún estudio logró identificar claramente los mecanismos involucrados.

Recientemente, se desarrollo un anticuerpo anti-CTLA4 ipilimumab capaz de reactivar la respuesta inmune del paciente para el tratamiento del melanoma. Sin embargo, este enfoque proporciona una respuesta objetiva en sólo del 10 al 15% de los pacientes.

La identificación de nuevas moléculas candidato es, por tanto, un objetivo principal para el desarrollo de bioterapias específicas.

Los inventores de la presente invención se interesaron en un principio en una familia de moléculas utilizadas en el tratamiento de diabetes de tipo 2, tiazolidinadionas (TZD). El efecto del PPAR gamma en el metabolismo de la glucosa está mediado por la activación del receptor nuclear, PPAR gamma.

Los inventores han mostrado previamente que alguna TZD condujo a una muerte masiva de las células *in vitro* así como en modelos *in vivo* del melanoma independientemente de la activación de PPAR gamma.

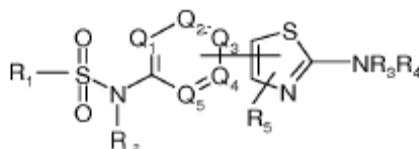
Tomados en conjunto, los inventores sintetizaron e identificaron una familia de compuestos derivados de TZD que condujeron a una pérdida de viabilidad de las células del melanoma.

Los compuestos de la invención muestran así una alta potencia *in vitro* así como en modelos *in vivo* del melanoma. Curiosamente, aunque los compuestos de la invención presentan similitudes estructurales con dabrafenib, sus vías de señalización y sus mecanismos de acción son totalmente diferentes de los del dabrafenib.

Además, parece que los compuestos de la invención son también eficientes en varios otros cánceres, a saber próstata, mama y colon, lo que indica que estas moléculas pueden ser activas en todo tipo de cánceres.

40 Compendio de la invención

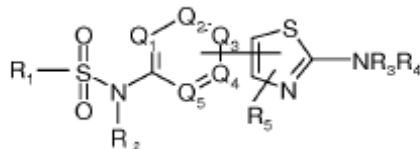
La invención se refiere a compuestos de bencenosulfonamida tiazol de fórmula general:



en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, R₁ a R₅ y n tienen los significados que se indican a continuación, y los procedimientos para la preparación de, composiciones que contienen y los usos de tales derivados.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (1):



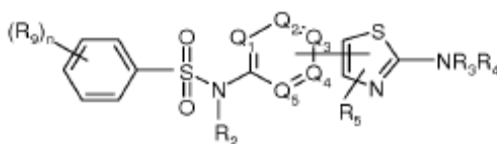
en donde

- 5 Q₁ a Q₅ idénticos o diferentes representan CR₆.
- R₁ representa un arilo de C₆-C₁₀ que comprende uno o dos anillos fusionados, en donde de 2 a 5 átomos de carbono pueden ser reemplazados con un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR₆, y eventualmente sustituido con de 5 a 11 sustituyentes seleccionados de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p-NR₆R₇, (CH₂)_p-OR₆, y (CH₂)_pSR₆,
- 10 R₂ es SO₂R₁ o R₆
- R₃ y R₄ idénticos o diferentes se seleccionan de COR₈ y R₆
- R₅ representa R₆, arilo, OR₆, SR₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇ y NHCOR₆,
- R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan H o alquilo
- 15 R₈ se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, en donde el arilo puede estar sustituido con desde uno a cuatro sustituyentes R₅ idénticos o diferentes,
- o R₈ representa (CH₂)_q-NR₆R₇.
- p representa un número entero de 0 a 6,
- q representa un número entero de 0 a 6,
- 20 en donde el grupo tiazolil se une a un grupo de 6 miembros en posición meta o para con respecto al grupo sulfonamida y en donde el grupo tiazolil se une a un grupo de 6 miembros en posición α o β con respecto al átomo de S,
- con la exclusión de los siguientes compuestos:
- N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-2-hidroxibenzamida,
- 2-(acetiloxi)-N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-benzamida,
- 25 3-cloro- N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-benzamida,
- N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-1-hidroxi-2-naftalenocarboxamida,
- N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-3-hidroxi-2-naftalenocarboxamida,
- N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-2-metoxibenzamida,
- N-[3-(2-amino-4-tiazolil) fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida
- 30 N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-benzamida,
- 2-cloro-N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-benzamida,
- 4-cloro-N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-benzamida,
- N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-3,4-dimetoxibenzamida,
- N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-3-metoxibenzamida,
- 35 N-[4-[3-[[4-clorofenil] sulfonil amino] fenil]-2-tiazolil]-4-metoxibenzamida,

N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl amino] fenil]-2-tiazolil]-3-metilbenzamida,
 N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl amino] fenil]-2-tiazolil]-4-metilbenzamida,
 N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl amino] fenil]-2-tiazolil]-4-nitrobenzamida,
 N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl amino] fenil]-2-tiazolil]-4-metilbenzamida,

5 o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas de los mismos.

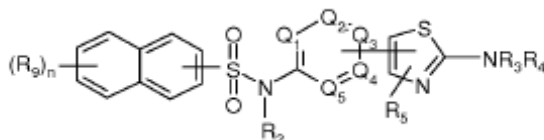
Un grupo preferido comprende los compuestos de fórmula general (2)



10 en donde Q₁ a Q₅, R₂, R₃ y R₄ son como se definieron anteriormente y R₉ representa R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆

en donde R₆ y p son como se definieron anteriormente y n representa 1, 2, 3 o 4.

Otro grupo preferido comprende los compuestos de fórmula general (3)



15 en donde Q₁ a Q₅, R₂, R₃ y R₄ son como se definieron anteriormente y R₉ representa R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆

en donde R₆ y p son como se definieron anteriormente y n representa 1, 2, 3 o 4 y el grupo naftilo está unido al átomo de azufre en posición 1, 2 o 3 con respecto a los carbonos cuaternarios.

En las fórmulas generales (1), (2) y (3) anteriores,

- 20
- R₂ representa preferiblemente H, o SO₂R₁, en donde R₂ es un grupo fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con de 1 a 4, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆; sustituyentes preferidos son R₆, halo, CF₃, NR₆R₇, en donde R₆ y R₇ representan H o metilo.
- 25
- Preferiblemente R₃ representa H y R₄ representa H, alquilo, CO-alquilo, arilo, en donde el arilo comprende uno o más sustituyentes seleccionado de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆, en donde R₆, R₇ y p son como se definieron anteriormente.
 - R₆ es preferiblemente H o alquilo
 - R₉ es preferiblemente R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆.
- 30
- El grupo tiazolil está preferiblemente en la posición meta con respecto al grupo sulfonamida.
 - El grupo tiazolil está también preferiblemente unido a un anillo aromático de 6 miembros en posición β con respecto al átomo de azufre.

En las fórmulas generales (1) a (3) anteriores, alquilo significa un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono. Esto también se aplica si llevan sustituyentes o se presentan como sustituyentes

de otros radicales, por ejemplo en radicales O-alquilo, radicales S-alquilo etc. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, etc.

Cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 Arilo significa un anillo de carbono aromático que comprende de 6 a 10 átomos de carbono.

Finalmente, halo significa un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en fluor, cloro, bromo y yodo, en particular fluor o cloro.

A continuación, el enlace libre en el grupo fenilo tal como en la siguiente estructura indica que el grupo fenilo puede estar sustituido en la posición meta o para.

10 Compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los siguientes:

N-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

5-(dimetilamino)-*N*-(3-(2-(metilamino) tiazol-4-il) fenil) naftalen-1-sulfonamida

N-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il)-4-metilbenzamida

N-(3-(2-aminotiazol-4-il) fenil)-5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamida

15 *N*-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) benzamida

N-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) pivalamida

2-fluoro-*N*-(3-(2-(metilamino) tiazol-4-il) fenil) bencenosulfonamida

N-(4-(4-(naftalen-2-sulfonamido) fenil) tiazol)-2-il) acetamida

N-(4-(4-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

20 *N*-(4-(4-(2-fluorofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(4-(3-(trifluorometil) fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(3-(trifluorometil) fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(3-(trifluorometil) fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

25 *N*-(4-(4-(4-(trifluorometil) fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(4-metilfenilsulfonamido) fenil) tiazol)-2-il) acetamida

N-(4-(3-(2-nitrofenilsulfonamido) fenil) tiazol)-2-il) acetamida

N-(4-(3-(3-nitrofenilsulfonamido) fenil) tiazol)-2-il) acetamida

N-(4-(3-(fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

30 *N*-(4-(3-(metilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

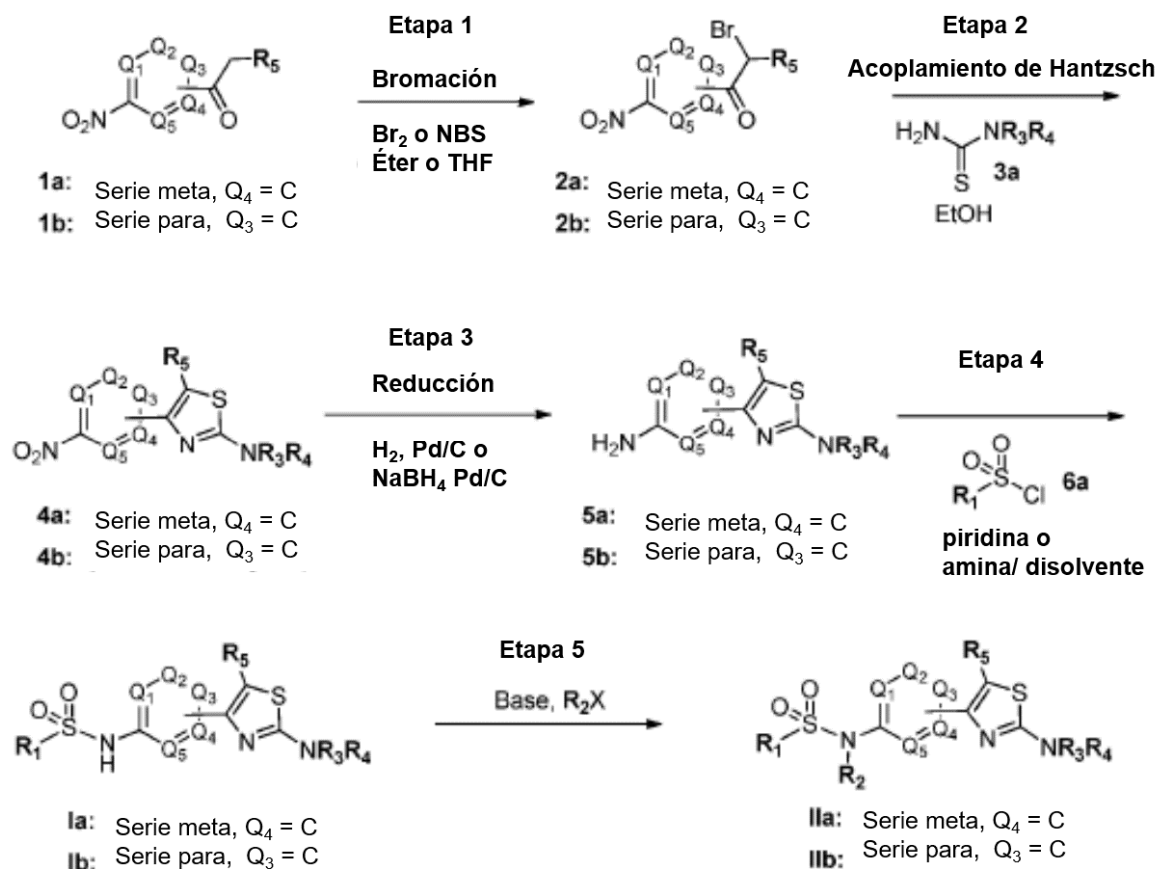
N-(4-(4-(4-metilfenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il)-6-amino hexanamida

Los compuestos de la fórmula (1) se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales tales como por los siguientes métodos ilustrativos (esquemas 1-2) en los que varios sustituyentes son como se definieron anteriormente para los compuestos de la fórmula (1) a menos que se indique lo contrario.

35

Esquema 1

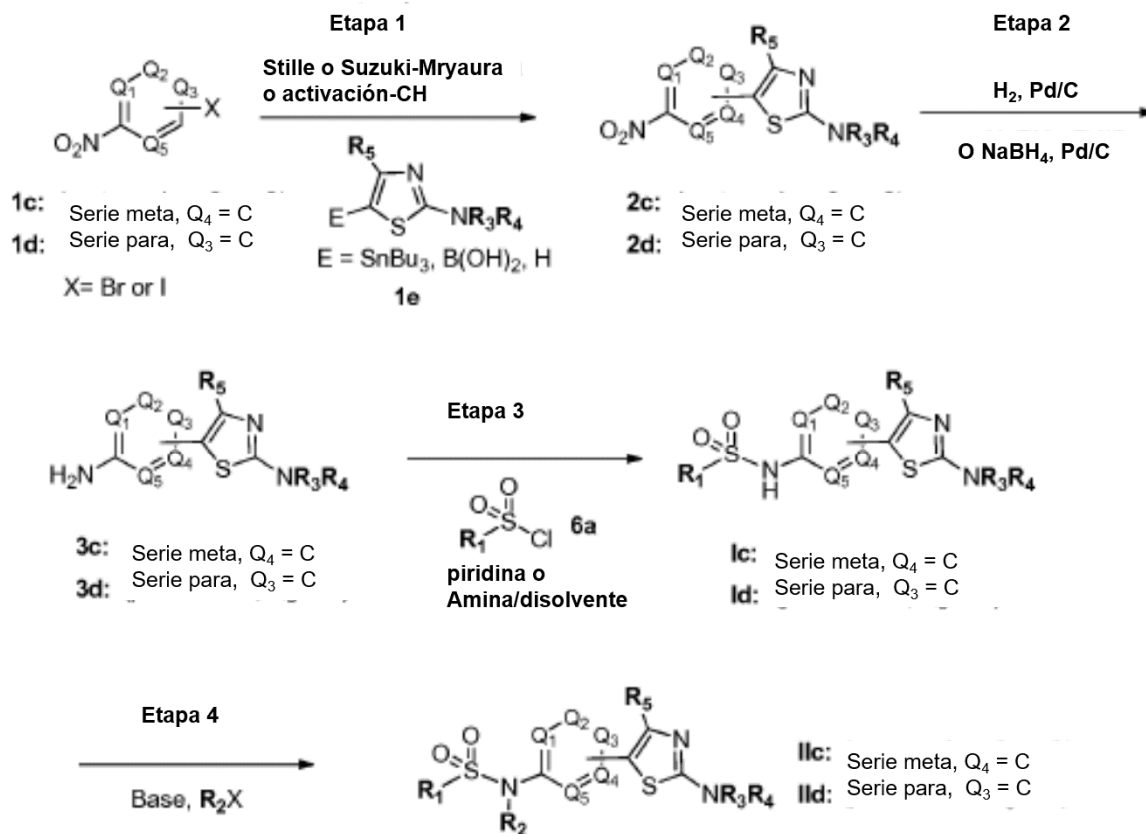


El procedimiento para preparar los compuestos de la invención de acuerdo con el esquema 1 comprende las siguientes etapas:

- 5 - Etapa 1 para preparar el compuesto de fórmula 2a y 2b: 2a y 2b se pueden preparar por bromación de los compuestos 1a o 1b con un agente de bromación adecuado Br_2 o N-bromosuccinimida (NBS) en disolventes tales como éter (Et_2O), THF o MeTHF, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis tal como $AlCl_3$ (D. Guianvarch, R. Benhida, J. L. Fourrey, R. Maurisse, J-S. Sun. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 2001, 1814-1815).
- 10 - Etapa 2 para preparar el compuesto de fórmula 4a y 4b: esta etapa consiste en la condensación del compuesto 2a o 2b con la tiourea de fórmula 3a en unos disolventes adecuados que incluyen pero no se limitan a EtOH, iPrOH, acetato de etilo, CH_2Cl_2 , DMF. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente $25^\circ C$ a $100^\circ C$, preferiblemente de $60-80^\circ C$ con o sin catálisis ácida o básica dependiendo de la reactividad del material de partida.
- 15 - Etapa 3 para preparar los compuestos de fórmula 5a y 5b: la reducción se puede llevar a cabo con una fuente de H_2 en presencia de un catalizador metálico que incluye pero no se limita a derivados de paladio sobre carbono, derivados de platino sobre carbono o níquel Raney sobre carbono u otras fuentes de H_2 tales como $NaBH_4/Pd/C$, metales bajo condiciones ácidas (hierro, cloruro de estaño, cloruro de titanio, Zinc en HCl o AcOH). La reacción se podría realizar en disolventes inertes que incluyen pero no se limitan a EtOH, MeOH, THF, dioxano, AcOH, acetato de etilo, a presión atmosférica o alta presión.
- 20 - Etapa 4 para preparar los compuestos de fórmula Ia y Ib: la reacción se lleva a cabo típicamente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula 5a o 5b con el cloruro de sulfona de fórmula 6a en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , AcOEt, DMF, DMSO, éter, THF, MeTHF, dioxano, acetonitrilo en presencia de una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina y piridinas sustituidas (por ejemplo DMAP). La reacción se puede llevar a cabo también en piridina como disolvente.
- 25 - Etapa 5 para preparar los compuestos de fórmula IIa y IIb: la reacción se lleva a cabo típicamente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula Ia y Ib con un agente alquilante R_2X (X = halógeno, preferiblemente I, Br y Cl)

en presencia de una base que incluye pero no se limita a K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, LDA, Et_3N , piridina o piridinas sustituidas, en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , AcOEt, DMF, DMSO, THF, MeTHF, dioxano, acetonitrilo.

Esquema 2



5 El procedimiento para preparar los compuestos de la invención (compuestos 1c y 1lc, 1d y 1ld) de acuerdo con el esquema 2 comprende las siguientes etapas:

- Etapa 1 para preparar el compuesto de fórmula 2c y 2d: la formación del enlace carbono-carbono se puede lograr utilizando técnicas convencionales en la técnica. En una reacción típica, el compuesto de fórmula 1c y 1d ($X =$ grupo saliente en las reacciones de paladio, preferiblemente Br o I) puede reaccionar con derivados de boro (acoplamiento de Suzuki-Miyaura, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de compuestos de organoboro N. Miyaura, A. Suzuki Chem. Rev., 1995, 95(7), pp 2457-2483), derivados de estaño (acoplamiento de Stille, J. K. Stille, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524, D. Guianvarc'h, J-L Fourrey, J-S. Sun, R. Maurisse, R. Benhida. Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 2751-2759) o por activación directa del C-H (J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 8960-9009) en un disolvente apropiado por ejemplo como DMF, DMSO, THF, MeTHF, dioxano, acetonitrilo, en presencia de un catalizador de paladio por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, dibencilidenoacetona paladio a una temperatura de 20 a $140^\circ C$, preferiblemente, $25-70^\circ C$. Dependiendo de la naturaleza de los materiales de partida, esta reacción requiere alguna vez otros aditivos tales como una base (carbonato, amina) y/o ligandos (fosfinas) y/o fuente de cobre por ejemplo CuI u otros aditivos convencionales en la técnica.
- Etapas 2, 3 y 4 en el esquema 1 son similares a aquellas descritas anteriormente en el esquema 1, por ejemplo, las etapas 3, 4 y 5, respectivamente (reducción, sulfonilación y alquilación).

Salas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácido y las sales básicas de los mismos.

25 Salas de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos, que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato,

mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato y xinafoato.

- 5 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. Se pueden formar también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VHC, Weinheim, Alemania, 2002).

- 10 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar por uno o más de tres métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o base deseado;

- 15 (ii) mediante la eliminación del grupo protector lábil en ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (1) o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o base deseado; o

(iii) mediante la conversión de una sal del compuesto de fórmula (1) en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

- 20 Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término "solvato" como se usa aquí para describir un complejo molecular comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

- 25 Incluidos dentro del alcance de la invención están complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en donde, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También están incluidos los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados.
- 30 Para una revisión de tales complejos, véase *J Pharm Sci*, 64(8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto 1975).

En lo sucesivo todas las referencias a los compuestos de fórmula (1) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de los mismos.

- 35 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se definieron anteriormente, incluyendo todos sus polimorfos y formas cristalinas de los mismos, e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se definirán más adelante y compuestos de fórmula (1) isotópicamente marcados.

- Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, pudiéndose convertir por ejemplo, por ruptura hidrolítica, en compuestos de fórmula (1) que tienen la actividad deseada, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo. Dichos derivados se denominan "profármacos". Información adicional sobre la utilización de los profármacos se puede encontrar en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987, (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).
- 40

Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse por sustitución de las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (1) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-fármacos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

- 45 Algunos ejemplos de profármacos incluyen:

(i) donde el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (1) se sustituye por un grupo alquilo (C1-C8);

- 50 (ii) donde el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto de fórmula (1) se sustituye por un grupo alcaniloximetil (C1-C6); y

(iii) donde el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad amina primaria o secundaria, una amida de la misma, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amina del compuesto de fórmula (1) es/son sustituidos por un grupo alcanilo (C_1-C_{10}).

5 Ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente indicadas. Además, ciertos compuestos de fórmula (1) pueden actuar en sí mismo como profármacos de otros compuestos de fórmula (1).

Metabolitos de compuestos de fórmula (1), es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco incluyen

- (i) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo metilo, un hidroximetil derivado del mismo;
- 10 (ii) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, un hidroxil derivado del mismo;
- (iii) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo;
- (iv) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado amino primario del mismo;
- 15 (v) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado fenólico del mismo; y
- (vi) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo.

20 Los compuestos de fórmula (1) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (1), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácido o sales básicas en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina. Técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir del precursor adecuado ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

25 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso donde el compuesto de fórmula (1) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como el ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros se puede convertir al correspondiente enantiómero(s) puro por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

30 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC (columnas quirales), en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y desde 0 a 5% en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. Para HPLC en fase reversa se utilizan como disolventes CH_3CN y H_2O , MeOH o iPrOH y H_2O . La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

35 Conglomerados estereoisoméricos se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica, véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994). "Chiral Separation Techniques" por G. Subramanian. John Wiley & Sons, 2008. "Preparative Enantioselective Chromatography" por G. B. Cox. Wiley, 2005.

40 Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O .

Los compuestos de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas, son compuestos activos farmacéuticamente valiosos, que son adecuados para terapia y profilaxis de varios cánceres, en particular melanoma, mama, próstata y colon.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Se puede obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización y secado por evaporación. El secado por microondas o radio frecuencia se puede utilizar para este propósito. Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza aquí para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación. Composiciones

farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences". 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada.

De este modo, un compuesto de la invención puede formularse como una composición farmacéutica para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo, una tableta o cápsula preparada por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrante (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o un agente humectante (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Las tabletas se pueden revestir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de una, por ejemplo, solución, jarabe o suspensión, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso.

Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con un aditivo farmacéuticamente aceptable tal como un agente de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); un agente emulsionante (por ejemplo, lecitina o acacia); un vehículo no acuoso (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y un conservante (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional. Un compuesto de la presente invención se puede formular también para una administración sostenida de acuerdo con los métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

25 Ejemplos de tales formulaciones se pueden encontrar en los documentos de Patentes U. S. Nos: 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742 y 3,492,397.

Un compuesto de la invención se puede formular para administración parenteral por inyección, incluyendo la utilización de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para la inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multi dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener un agente de formulación tal como un agente de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su utilización. Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca que se utilizará junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contenga un compuesto de acuerdo con la invención, puede combinarse convenientemente en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida, o paquete de hojas divididas. Un ejemplo de un kit de este tipo es el conocido blíster utilizado para el empaquetamiento de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un denominado dispositivo auxiliar de memoria.

50 Para la administración en pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede requerir sólo de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado aquí.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá fácilmente determinar las dosis para sujetos cuyos pesos caigan fuera de este intervalo, tales como los lactantes y los ancianos.

Para evitar las dudas, las referencias aquí al “tratamiento” incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, pueden utilizarse también como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para coadministrarse a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado tal como el tratamiento de cánceres como melanoma, cáncer de mama, próstata y colon.

Los segundos y más agentes terapéuticos adicionales pueden ser también un compuesto de fórmula (1) a (3), o una sal farmacéuticamente aceptable, formas derivadas o composiciones de las mismas, o uno o más compuestos conocidos en la técnica para el tratamiento de las afecciones listadas anteriormente. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Como se usa aquí, los términos “coadministración”, “coadministrado” y “en combinación con”, que hacen referencia a los compuestos de fórmula (1) y uno o más de otros agentes terapéuticos, se pretende que signifique, y hace referencia a e incluye lo siguiente: administración simultánea de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) a (3) y agente(s) terapéutico a un paciente que necesita el tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente, administración sustancialmente simultánea de tal combinación del compuesto(s) de fórmula (1) y el agente(s) terapéutico a un paciente que necesite el tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados unos de otros en formas de dosificación separadas que se toman a tiempos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes son liberados a tiempos sustancialmente diferentes a dicho paciente; la administración secuencial de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico a un paciente que necesite el tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de una manera controlada después de lo cual son concurrentemente, consecutivamente, y/o administrados en el mismo y/o en diferentes tiempos para dicho paciente, donde cada parte puede administrarse por la misma o diferente vía. Ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que se pueden utilizar en combinación con el compuesto(s) de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de las mismas, incluyen, pero no están limitadas a:

- agentes anti cáncer utilizados para la terapia de cánceres tales como dacarbacina,
- agentes alquilantes de nitrosourea, tales como fotemustina
- inhibidores BRAF tales como vemurafenib o dabrafenib,
- inhibidores MEK tales como trametinib,
- anticuerpos anti CTLA4, como ipilimumab

Debe apreciarse que todas las referencias aquí al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción, que sigue, se refiere a las aplicaciones terapéuticas a las que se pueden poner los compuestos de fórmula (1) a (3). Un aspecto adicional de la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (1) a (3), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad anticancerígena. En particular, las presentes invenciones se refieren al uso de los compuestos de fórmula (1) a (3), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del melanoma. Como consecuencia, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método particularmente interesante para tratar un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1) a (3), o una sal farmacéuticamente aceptable, forma derivada o composición del mismo. Más precisamente, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método particularmente interesante para el tratamiento de una enfermedad de cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular la enfermedad y/o afecciones listadas anteriormente, que comprenden administrar dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1), su sal farmacéuticamente aceptable y/o formas derivadas. Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (1) y sus propiedades farmacológicas.

Figuras

Figura 1: HA15 inhibe la viabilidad celular de las células de melanoma y otros tipos de células cancerígenas.

La viabilidad celular se evaluó midiendo el número de células vivas en muestras de dos tipos diferentes de células de próstata, respectivamente nombradas LNCAP y PC3, de células de mama nombradas MCF7, de células de colon nombradas HT29, de líneas celulares de melanoma metastático A375 y células de melanoma de pacientes nombrados GIC. La medida de la viabilidad celular se realizó por el recuento de células utilizando el método de

exclusión de azul de tripano. Los resultados se expresaron como el porcentaje de células vivas con respecto al número de células vivas en presencia de DMSO, que corresponde al control negativo asociado al valor del 100%.

Figura 2: HA15 no inhibe la viabilidad celular de células normales.

- 5 Los cultivos de células primarias de melanocitos humanos normales se prepararon a partir de prepucio humano. Para determinar el efecto del compuesto HA15 en la viabilidad celular de melanocitos y fibroblastos, se añadieron 10 μM de ciglitazona o 10 μM de HA15 a las muestras celulares. La medida de la viabilidad celular se realizó de la misma manera que en la figura 1. Los resultados se expresan como el porcentaje de células vivas con respecto al número de células vivas en presencia de DMSO, como para la figura 1.

Figura 3: [HA15] y [SR50] inhiben el desarrollo tumoral en el ratón.

- 10 Para evaluar un potencial efecto antineoplásico de (HA15) y (SR50) *in vivo*, se inyectaron subcutáneamente células de melanoma A375 ($2,5 \times 10^6$) en hembras de ratones atímicos desnudos de 6 semanas de edad y tratados 5 días después por inyección de un vehículo (labrafil) o diferentes compuestos tales como PLX4032, (HA15) y (SR50) (0,7 mg/ratón/día) durante un periodo de 24 días.

El efecto inhibitorio se expresa como volumen tumoral (mm^3) a los días 8, 11, 15, 18, 22 y 24.

- 15 Figura 4: El efecto de los compuestos [HA15], [HA19], [HA20], [HA21], [HA22], [HA24], [HA25], [HA26], [HA21], [HA27], [HA27di], [HA29], [HA30], [HA31], [HA32], [HA33], [HA34], [HA35], [HA36], [HA37] y [HA38] en la viabilidad celular en células de melanoma A375.

- 20 La medida de la viabilidad celular se realizó de la misma forma que para la figura 1. Los resultados se expresan como el porcentaje de células vivas en relación con el número de células vivas en presencia de DMSO, que es un control negativo, como para la figura 1.

Figura 5: [HA15], [HA32] y [SR50] inhiben la viabilidad de las células resistentes a dabrafenib

La medida de la viabilidad celular se realizó de la misma manera que para la figura 1. Los resultados se expresan como porcentaje de células vivas en relación con el número de células vivas en presencia de DMSO, que es un control negativo.

- 25 Figura 6: Transferencias de Western que muestran el efecto de los compuestos de la invención y dabrafenib sobre la activación de MAP por Vemurafenib en células de melanoma A375.

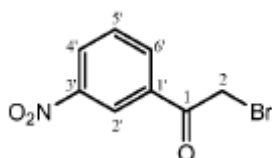
Ejemplos

Síntesis química y caracterización

- 30 Los espectros de ^1H y ^{13}C NMR se registraron en espectrofotómetros 200 o 500 Burker Advance (200 o 500 MHz para ^1H , 50 para ^{13}C). Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón de tetrametilsilano. Los patrones de división se han designado como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete) y br (ancho). Las constantes de acoplamiento (valores de J) se listan en Hertz (Hz). La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se realizaron en placas 60F254 recubiertas de gel de sílice de Merck (VWR) y los compuestos se visualizaron con ensayo de ninhidrina y/o bajo luz ultravioleta (254 nm). Las cromatografías en columna se llevaron a cabo en gel de sílice (Merck, 40-63 μm). La espectrometría de ionización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo se realizó en un aparato Burker Daltonics (Esquire 3000 plus). Los análisis de HPLC se realizaron en un instrumento Waters utilizando columnas con diferentes tamaños.

Ejemplo 1: Preparación de 5-(dimetilamino)-N-(3-(2-(metilamino) tiazol-4-il) fenil) naftalen-1-sulfonamida (1a₁)

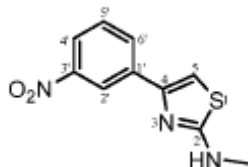
1. Preparación de 2-bromo-1-(3'-nitrofenil) etanona (1a₁, R₅ = H)



- 40 Se añadió 5% de cloruro de aluminio (160 mg) a una suspensión de 3-nitroacetofenona comercialmente disponible (4 g, 24,2 mmol) en dietil éter (25 mL) y la mezcla de reacción se puso a 0°C. Después, se añadió bromo (1 eq., 1,4 ml, 24,2 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente hasta consumición completa del material de partida. Después de la adición de agua (30 mL), la mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 30 mL). El producto (2) se obtuvo como un sólido amarillo y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional:
- 45 rendimiento 5,7 g (97%); SM (ESI) m/z = 266 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 4,42 (s, 2H, CH_2), 7,67 (t, 1H, J

= 8 Hz, H₅), 8,26 (ddd, 1H, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, J = 1,1 Hz, H_{6'}), 8,40 (ddd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz, J = 1,1 Hz, H_{4'}), 8,74 (t, 1H, J = 1,2 Hz, H₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 29,9 (CH₂), 123,8 (C_{Ar}), 128,1 (C_{Ar}), 130,2 (C_{Ar}), 134,4 (C_{Ar}), 135,1 (C_{Ar}), 148,5 (C_{Ar}), 189,3 (C_{carbonilo}).

2. Preparación de 5-(dimetilamino)-N-(3-(2-(metilamino) tiazol-4-il) fenil) naftalen-1-sulfonamida (Ia₁/HA19)

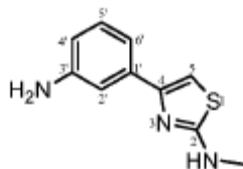


5

N-metiltiourea (1 equiv) se añadió a una solución de 1-bromo-3-nitroacetofenona (10 mmol) en etanol (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla etanol/éter para dar lugar al compuesto 4a₄ (rendimiento 97%) obtenido como un sólido amarillo: R_f = 0,70 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1); SM (ESI) *m/z* = 258 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 2,90 (d, 3H, CH₃), 7,40 (s, 1H, H₅), 7,71 (m, 2H, H₅, NH), 8,12 (ddd, 1H, J = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, H_{6'}), 8,28 (m, 1H, H_{4'}), 8,62 (m, 1H, H₂). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 50 MHz) δ : 30,9 (CH₃), 103,6 (C_{Ar}), 119,9 (C_{Ar}), 121,7 (C_{Ar}), 129,9 (C_{Ar}), 131,6 (C_{Ar}), 136,3 (C_{Ar}), 147,7 (C_{Ar}), 148,1 (C_{Ar}), 169,6 (C_{Ar}).

10

3. Preparación de 2-N-metil-4-(3-aminofenil) tiazol (5a₄).



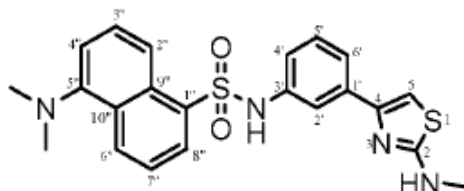
Una solución del compuesto 4a₄ (8,0 mmol) en una mezcla de ácido acético y etanol (1:1, v/v, 50 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono activado (10%) durante 3 horas. Después de eliminar el catalizador por filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto se cristalizó en éter etílico para dar un compuesto 5a₄ puro (rendimiento 96%) obtenido como un sólido blanco: R_f = 0,58 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1); SM (ESI) *m/z* = 228 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 2,85 (d, 3H, CH₃), 5,07 (s, 2H, NH₂), 6,46 (dt, 1H, J = 6,6, 2,4 Hz, H₅), 6,82 (s, 1H, H₅), 7,01 (m, 3H, 3H_{Ar}), 7,48 (m, 1H, NH) ¹³C NMR (DMSO, 50 MHz) δ : 30,98 (CH₃), 99,87 (C_{Ar}), 111,46 (C_{Ar}), 113,1 (C_{Ar}), 113,5 (C_{Ar}), 128,8 (C_{Ar}), 135,5 (C_{Ar}), 148,5 (C_{Ar}), 151,0 (C_{Ar}), 169,0 (C_{Ar}).

15

20

4. Preparación de 5-(dimetilamino)-N-(3-(2-(metilamino) tiazol-4-il) fenil) naftalen-1-sulfonamida (Ia₁)

Procedimieno general para la sulfonación de aminas



25

A temperatura ambiente y bajo argón, a una solución del compuesto (4-(4-aminofenil)-*N*-metiltiazol-2-amina, 5a₄ (100 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadieron sucesivamente cloruro de dansilo (1,2 eq., 137 mg), trietilamina (1,6 eq., 0,11 mL) y DMF (1,5 mL) y la reacción se dejó funcionar durante 24 horas. Después de agitar durante 15 horas y adicionar agua (20 mL) la mezcla se extrajo con EtOAc/agua (3 x 30 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice (9:1 a 8;2 ciclohexano-EtOAc) produciendo el compuesto puro como un sólido amarillo: rendimiento (Ia₁) 170 mg (79%). R_f = 0,44 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) *m/z* = 461 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ : 1,37 (s, 3H, CH₃), 2,76 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,86 (s, 1H, H₅), 6,91 (dd, 1H, J = 8Hz, J = 1Hz, H₄), 7,11 (t, 1H, J = 8 Hz, H₅), 7,22 (d, 1H, J = 7,32 Hz, H_{Ar}), 7,34 (d, 1H, J = 8 Hz, H_{6'}), 7,52 (t, J = 1,7 Hz, H₂), 7,56 (m, 3H, 2H_{Ar} + NH(Me)), 8,23 (d, 1H, J = 6,3 Hz, H_{Ar}), 8,39 (t, 2H, J = 8,5 Hz, H_{3''}, H_{7''}), 10,69 (s, 1H, NH(SO₂)); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ : 30,9 (CH₃), 44,9 (2C_{dimetilamino}), 101,2 (C_{Ar}), 115,2 (C_{Ar}), 116,2 (C_{Ar}), 117,5 (C_{Ar}), 118,6 (C_{Ar}), 120,5 (C_{Ar}), 123,4 (C_{Ar}), 128,1 (C_{Ar}), 128,9 (C_{Ar}), 129,0 (C_{Ar}), 129,1 (C_{Ar}), 129,8 (C_{Ar}), 130,0 (C_{Ar}), 134,8 (C_{Ar}), 135,6 (C_{Ar}), 137,8 (C_{Ar}), 149,4 (C_{Ar}), 151,4 (C_{Ar}), 169,2 (C_{tiazol(2)}).

30

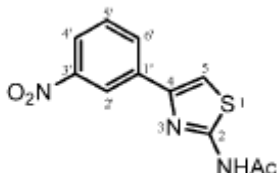
35

Ejemplo 2: Preparación de *N*-(4-(3-5-naftalen-2-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida (1a₂/HA26)

1. Preparación de 2-bromo-1-(3'-nitrofenil) etanona (1a₁, R₅ = H):

El compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento como para el Ejemplo 1.

2. Preparación de *N*-(4-(3'-nitrofenil) tiazol-2-il) acetamida (4a₁, R₅ = H, R₃, R₄ = H, Ac)



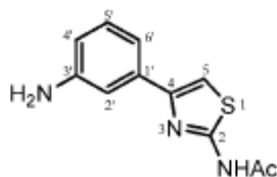
5

A una solución de 1-bromo-3-nitroacetofenona (1a₁, R₅ = H) (2,6 g, 10,6 mmol) en etanol (70 mL) se añadió *N*-acetiltiourea (1 eq., 1,25 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 80°C durante 30 minutos. Después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con una solución 1:1 etanol-éter para conducir al compuesto (4a₁) como un sólido amarillo y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional: Rendimiento 2,4 g (84%). R_f = 0,55 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) *m/z* = 266 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 2,15 (s, 3H, CH₃), 7,70 (t, 1H, J = 8 Hz, H_{5'}), 7,90 (s, 1H, H₅), 8,15 (ddd, 1H, J = 1 Hz, J = 2,2 Hz, J = 8 Hz, H_{6'}), 8,31 (ddd, 1H, J = 8 Hz, J = 1,2 Hz, J = 2,2 Hz, H_{4'}), 8,72 (s, 1H, H₂), 12,35 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 50 MHz) δ: 22,4 (CH₃), 110,37 (C_{Ar}), 119,97 (C_{Ar}), 122,20 (C_{Ar}), 130,31 (C_{Ar}), 131,65 (C_{Ar}), 135,75 (C_{Ar}), 146,19 (C_{Ar}), 148,27 (C_{Ar}), 158,37 (C_{Ar}), 168,75 (C_{carbonilo}).

10

15

3. Preparación de *N*-(4-(3'-aminofenil) tiazol-2-il) acetamida (5a₁, R₅ = H, R₃, R₄ = H, Ac)



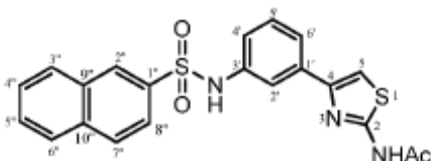
Procedimiento general para la reducción del NO₂:

A una mezcla que contiene (4a₁, R₅ = H, R₃, R₄ = H, Ac) (2,2 g, 8,35 mmol) y paladio sobre carbono activado (10%) a 0°C se añadió NaBH₄ (5 eq. 1,58 g, 41,75 mmol) en una mezcla 1:1 de diclorometano-metanol (35 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Después de la filtración a través de la almohadilla de Celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por columna en gel de sílice (99:1 a 95:5 CH₂Cl₂-MeOH) para dar el compuesto puro (5a₁) como un sólido blanco: rendimiento 974 mg (50%); R_f = 0,25 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) *m/z* = 256 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,13 (s, 3H, CH₃), 5,12 (s, 2H, NH₂), 6,50 (dt, 1H, J = 6,44 Hz, J = 2,4 Hz, H_{4'}), 7,03 (m, 2H, H_{6'} y H_{5'}), 7,34 (s, 1H, H₅), 7,93 (s, 1H, H_{2'}), 12,22 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 50 MHz) δ: 22,4 (CH₃), 106,8 (C_{Ar}), 111,2 (C_{Ar}), 113,5 (C_{Ar}), 129,1 (C_{Ar}), 134,8 (C_{Ar}), 148,8 (C_{Ar}), 149,5 (C_{Ar}), 157,5 (C_{Ar}), 162,2 (C_{Ar}), 168,5 (C_{carbonilo}).

20

25

4. Preparación de *N*-(4-(3-5-naftalen-2-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida (1a₂/HA26)



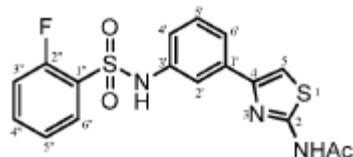
De acuerdo con el procedimiento 3, el compuesto (5a₁) (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (10 mL), cloruro de 2-naftalensulfonilo (1,2 eq., 93,3 mg), trietilamina (1,6 eq., 0,075 mL) y DMF (2 mL), después del tratamiento y purificación, proporcionaron (1a₂) como un sólido blanco. Rendimiento: 84,7 mg (60%); R_f = 0,38 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) *m/z* = 446 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,14 (s, 3H, CH₃), 7,01 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 1,2 Hz, H_{4'}), 7,21 (t, 1H, J = 8 Hz, H_{5'}), 7,45 (s, 1H, H₅), 7,48 (d, 1H, J = 8 Hz, H_{6'}), 7,63 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7,70 (t, 1H, J = 1,7 Hz, H₂), 7,76 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 1,8 Hz, H_{Ar}), 7,96 (m, 1H, H_{Ar}), 8,06 (m, 2H, 2H_{Ar}), 8,43 (s, 1H, H_{Ar}), 10,48 (s, 1H, NH(SO₂)), 12,24 (s, 1H, NH(Ac)); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 22,4 (CH₃), 108,3 (C_{Ar}), 117,5 (C_{Ar}), 119,5

30

35

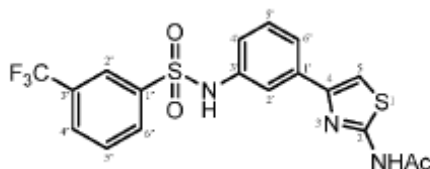
(C_{Ar}), 121,5 (C_{Ar}), 121,9 (C_{Ar}), 127,6 (C_{Ar}), 127,7 (C_{Ar}), 127,9 (C_{Ar}), 128,9 (C_{Ar}), 129,1 (C_{Ar}), 129,4 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 134,1 (C_{Ar}), 135,1 (C_{Ar}), 136,3 (C_{Ar}), 138,0 (2C_{Ar}), 147,9 (C_{Ar}), 157,9 (C_{Ar}), 168,7 (C_{carbonilo}).

Ejemplo 3: Preparación de *N*-(4-(3-(2''-fluorofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida (Ia₃/HA25)



- 5 De acuerdo con el procedimiento 3, el compuesto (5a₁) (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (10 mL), 2-fluorobencen-1-sulfonilo (1,2 eq., 79,4 mg), trietilamina (1,6 eq., 0,075 mL), y DMF (2 mL), después del tratamiento y purificación, proporcionaron (4b₃) como un sólido blanco. Rendimiento 105,7 mg (80%); R_f = 0,38 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) m/z = 414 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,14 (s, 3H, CH₃), 7,03 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 8 Hz, H_{4'}), 7,25 (t, 1H, J = 8 Hz, H_{5'}), 7,32 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1 Hz, H_{5''}), 7,39 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1 Hz, H_{3''}), 7,45 (s, 1H, H₅), 7,52 (d, 1H, J = 8 Hz, H₆), 7,61 (m, 1H, H_{Ar}), 7,68 (t, 1H, J = 1,8 Hz, H_{2'}), 7,82 (td, 1H, J = 7,6 Hz, J = 2 Hz, H_{4''}), 10,69 (s, 1H, NH(SO₂)), 12,25 (s, 1H, NH(Ac)); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 22,4 (CH₃), 108,4 (C_{Ar}), 117,0 (C_{Ar}), 117,2 (C_{Ar}), 117,4 (C_{Ar}), 119,2 (C_{Ar}), 121,6 (C_{Ar}), 124,8 (C_{Ar}), 126,7 (C_{Ar}), 126,9 (C_{Ar}), 129,5 (C_{Ar}), 130,4 (C_{Ar}), 135,2 (C_{Ar}), 137,5 (C_{Ar}), 147,9 (C_{Ar}), 157,9 (C_{Ar}), 168,7 (C_{carbonilo}).
- 10

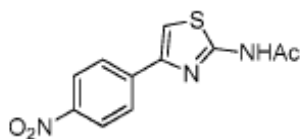
Ejemplo 4: Preparación de *N*-(4-(3-(3-(trifluorometilfenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida (Ia₄)



- 15 De acuerdo con el procedimiento 3, el compuesto (5a₁) (100 mg, mmol) en diclorometano (10 mL), cloruro de 3-(trifluorometil) benceno-1-sulfonilo (1,2 eq., 0,083 mL), trietilamina (1,6 eq., 0,096 mL) y DMF (2 mL), después del tratamiento y purificación, proporcionaron (Ia₄) como un sólido blanco. Rendimiento 46,7 mg (24%); R_f = 0,3 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) m/z = 464 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,14 (s, 3H, CH₃), 6,97 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 1,3 Hz, H_{4'}), 7,27 (t, 1H, J = 8 Hz, H_{5'}), 7,49 (s, 1H, H₅), 7,57 (d, 1H, J = 8 Hz, H₆), 7,70 (t, 1H, J = 1,6 Hz, H_{2'}), 7,78 (m, 1H, H_{Ar}), 7,99 (m, 3H, 3H_{Ar}), 10,5 (s, 1H, NH(SO₂)), 12,25 (s, 1H, NHAc); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 22,4 (CH₃), 108,5 (C_{Ar}), 118,2 (C_{Ar}), 120,1 (C_{Ar}), 120,5 (C_{Ar}), 122,1 (C_{Ar}), 123,1 (C_{Ar}), 129,4 (C_{Ar}), 129,6 (C_{Ar}), 130,1 (C_{Ar}), 130,5 (C_{Ar}), 131,0 (C_{Ar}), 135,3 (C_{Ar}), 137,4 (C_{fenil(3)}), 140,4 (C_{Ar}), 147,8 (C_{Ar}), 158,0 (C_{Ar}), 168,7 (C_{carbonilo}).
- 20

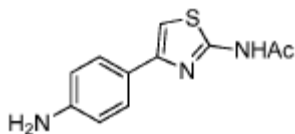
25 Ejemplo 5: Preparación de *N*-(4-(4'-(2'',4''-difluorofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida (Ib₁):

1. Preparación de 2-*N*-acetilamino-4-(4-nitrofenil) tiazol (4b₁)



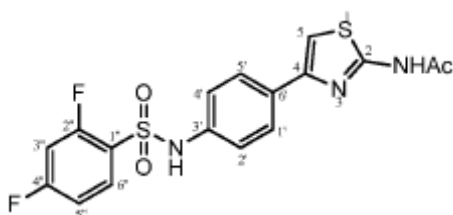
- 30 A una solución de 1-bromo-4-nitroacetofenona (2,5 g, 10 mmol) en etanol (60 mL) se añadió la *N*-acetiltiurea (1 equiv, 1,24 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla etanol/éter dando lugar a 2,2 g del compuesto 4b₁ (rendimiento 98%) obtenido como un sólido amarillo: R_f = 0,7 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1); ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,17 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 8,13 (d, 2H, J = 9,0), 8,30 (d, 2H, J = 9,0); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 22,9, 112,7, 124,6, 126,8, 140,7, 146,8, 146,9, 158,9, 169,2; espectro de masas (ESI) m/z 264,04376 (M+H)⁺ (C₁₁H₁₀N₃O₃S requiere m/z 264,04429).

- 35 2. Preparación de 2-*N*-acetilamino-4-(4-aminofenil) tiazol (5b₁).



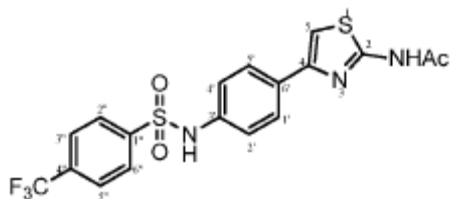
Una solución del compuesto 4b₁ (2,20 g, 8,37 mmol) en una mezcla de ácido acético y etanol (1:1, v/v, 50 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono activado (10%) durante 3 horas. Después de eliminar el catalizador por filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto se cristalizó en éter etílico para dar 1,85 g del compuesto 5b₁ puro (rendimiento 95%) obtenido como un sólido blanco: R_f = 0,54 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1); ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,15 (s, 3H); 5,26-5,28 (sa, 2H), 6,60 (d, 2H, J = 8,6), 7,17 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 8,4); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 22,9, 103,5, 114,1, 122,8, 127,0, 148,9, 150,1, 157,8, 168,7; espectro de masas (ESI) m/z 234,06985 (M+H)⁺ (C₁₁H₁₂N₃OS requiere m/z 234,07011).

10 3. Preparación de lb₁



De acuerdo con el procedimiento 3, el compuesto (5b₁) (50 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (10 mL), cloruro de 4-difluorobenceno-1-sulfonilo (1,2 eq., 0,034 mL), trietilamina (1,6 eq., 0,047 mL) y DMF (2 mL), después del tratamiento y purificación, proporcionaron (lb₁) como un sólido amarillo: rendimiento 25 mg (29%); R_f = 0,33 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) m/z = 432 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,12 (s, 3H, CH₃), 7,01 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,23 (tdd, 1H, J = 1 Hz, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, H_{3''}), 7,45 (s, 1H, H₅), 7,52 (m, 1H, H_{5''}), 7,73 (d, 2H, J = 8,6 Hz, H₂, H_{6'}), 7,89 (m, 1H, H_{ar}), 10,73 (s, 1H, NH(SO₂)), 12,22 (s, 1H, NH(Ac)); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 22,4 (CH₃), 107,2 (C_{Ar}), 119,9 (C_{Ar}(3', 5')), 126,5 (C_{Ar}(2', 6')), 130,5 (C_{Ar}), 136,3 (C_{Ar}), 147,9 (C_{Ar}), 157,9 (C_{Ar}), 168,5 (C_{carbonilo}).

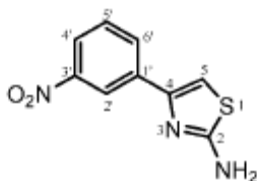
Ejemplo 6: Preparación de N-(4-(4-(4-(trifluorometil) fenil)sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida (lb₂)



De acuerdo con el procedimiento 3, el compuesto (5b₁) (50 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (10 mL), cloruro de 4-(trifluorometil) benceno-1-sulfonilo (1,2 eq., 61,6 mg), trietilamina (1,6 eq., 0,047 mL) y DMF (2 mL), después del tratamiento y purificación, proporcionaron (lb₂) como un sólido blanco: rendimiento 37,2 mg (40%); R_f = 0,55 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) m/z = 464 [M+Na]⁺, 905 [2M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 2,12 (s, 3H, CH₃), 7,12 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H₃, H₅), 7,45 (s, 1H, H₅), 7,73 (d, 2H, J = 8,6 Hz, H₂, H₆), 7,94 (s, 4H, H_{2''}, H_{3''}, H_{5''}, H_{6''}), 10,62 (a, 1H, NH(SO₂)), 12,21 (s, 1H, NH(Ac)); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 22,4 (CH₃), 107,4 (C_{Ar}), 120,6 (C_{Ar}), 126,0, 126,5, 126,6, 127,7, 130,8, 132,2, 132,8, 147,8, 157,9, 166,3, 168,6 (C_{carbonilo}).

Ejemplo 7: Preparación de otros intermedios

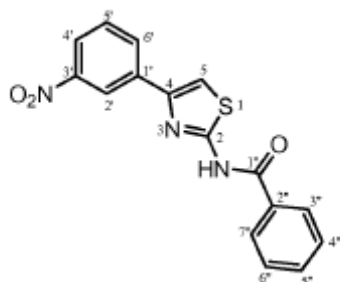
7.1. Preparación de 4-(3'-nitrofenil)-2-aminotiazol (4a₂, R₅ = H, R₃ = R₄ = H)



30

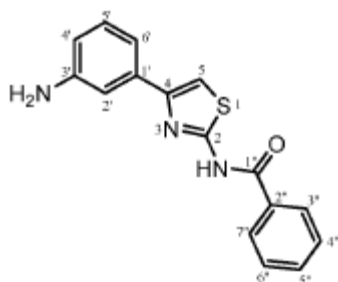
A una solución de 1-bromo-3-nitroacetofenona (1a₁, R₅ = H) (2,5 g, 10,25 mmol) en etanol (70 mL) se añadió tiourea (1 eq., 0,78 g, 10,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 80°C durante 1 hora, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y lavó con una solución de etanol-éter 1:1 proporcionando el compuesto (4a₂) como un sólido amarillo y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional: rendimiento 2 g (88%). R_f = 0,6 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) m/z = 222 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 7,47 (s, 1H, H₅), 7,73 (t, 1H, J = 8 Hz, H₅), 8,19 (d, 1H, J = 8 Hz, H₆), 8,20 (d, 1H, J = 8 Hz, H₄), 8,56 (t, 1H, J = 1,9 Hz, H₂), 9,6 (a, 2H, NH₂); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 50 MHz) δ: 105,1 (C_{Ar}), 120,1 (C_{Ar}), 122,8 (C_{Ar}), 130,3 (C_{Ar}), 131,8 (C_{Ar}), 133,6 (C_{Ar}), 134,8 (C_{Ar}), 148,1 (C_{Ar}), 169,5 (C_{Ar}).

7.2. Preparación de N-(4-(3'-nitrofenil) tiazol-2-il) benzamida (4a₃, R₅ = H, R₃ = R₄ = H)



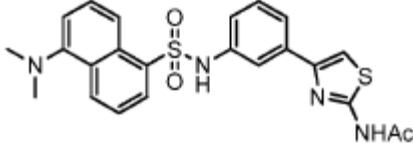
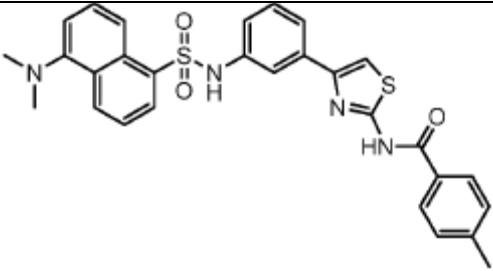
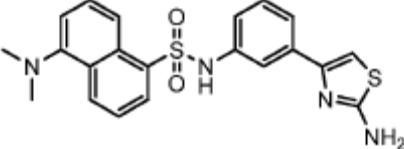
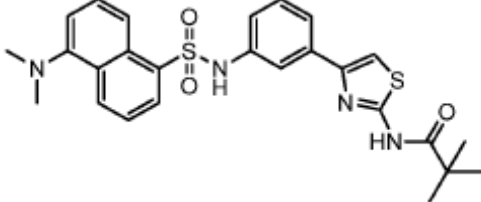
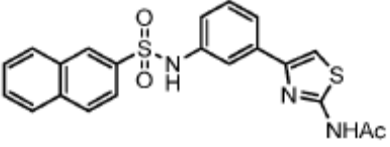
Cloruro de benzoilo (1,2 eq., 0,31 mL) se añadió gota a gota a una solución de (4a₂) (508 mg, 2,29 mmol) en piridina anhidra (35 mL) a 0°C. Después se añadió el cloruro de benzoilo (1,2 eq., 0,31 mL). Después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y finalmente se evaporó el disolvente (acetato de etilo y piridina). El producto crudo se purificó en columna en gel de sílice (9:1 a 8:2 ciclohexano-acetato de etilo) para dar el compuesto (4a₃) puro como un sólido blanco: rendimiento 568 mg (76%). R_f = 0,26 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) m/z = 348 [M+Na]⁺, m/z = 673 [2M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 7,54 (m, 3H, H_{4''}, H_{5''}, H_{6''}), 7,72 (t, 1H, J = 8 Hz, H₅), 7,99 (s, 1H, H₅), 8,14 (m, 3H, H₆, H_{2''}, H_{7''}), 8,36 (dt, 1H, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, H₄), 8,79 (t, 1H, J = 1,9 Hz, H₂), 12,85 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 50 MHz) δ: 111,0 (C_{Ar}), 120,1 (C_{Ar}), 122,2 (C_{Ar}), 128,1 (C_{benzoilo(3'', 7'')}), 128,5 (C_{benzoilo(4'', 6'')}), 130,3 (C_{Ar}), 131,7 (2C_{Ar}), 132,7 (C_{Ar}), 135,8 (C_{Ar}), 146,6 (C_{Ar}), 148,3 (C_{Ar}), 158,9 (C_{Ar}), 165,3 (C_{carbonilo}).

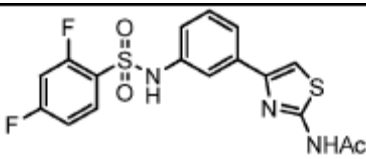
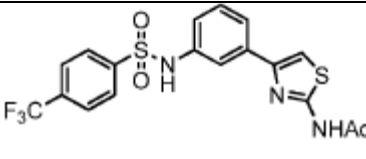
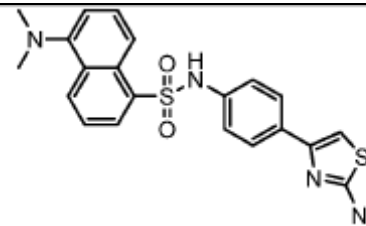
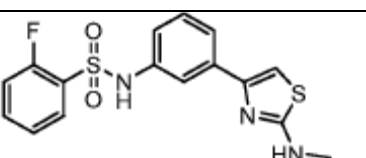
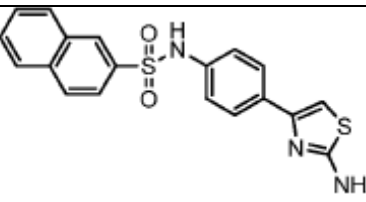
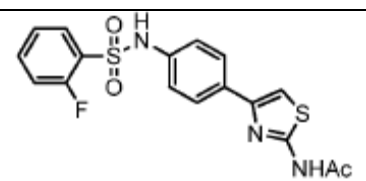
7.3. Preparación de N-(4-(3'-aminofenil) tiazol-2-il) benzamida (5a₂, R₅ = H, R₃, R₄ = H, Ac)

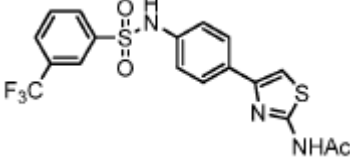
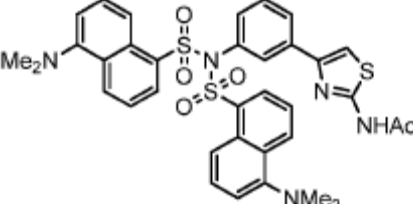
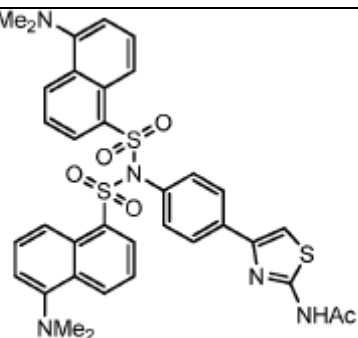
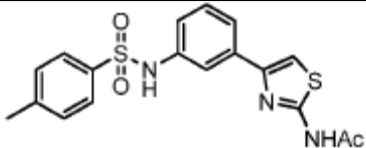
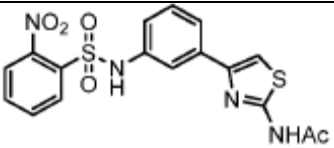


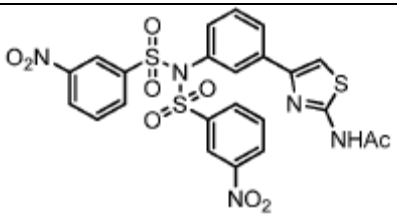
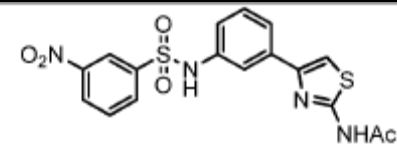
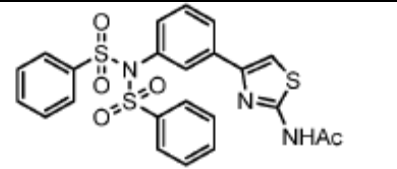
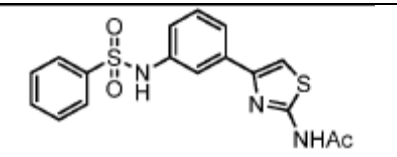
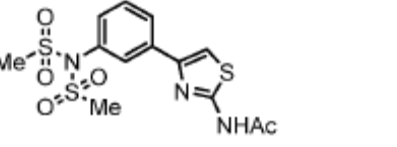
El procedimiento 1 se aplicó a (4a₃) (770 mg, 2,37 mmol) en diclorometano-metanol 1:1 (30 mL), se trató con NaBH₄ (5 eq., 450,3 mg, 11,8 mmol) y paladio sobre carbono activado (10%) [Tiempo de reacción: 7 h]. Purificación en columna en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 7/3) para dar el compuesto (5a₂) puro como un sólido blanco: rendimiento 521 mg (75%); R_f = 0,4 (ciclohexano/EtOAc: 1/1); SM (ESI) m/z = 318 [M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO d₆, 200 MHz) δ: 5,22 (a, 2H, NH₂), 7,06 (m, 2H, H₆, H₄), 7,13 (t, 1H, J = 1,4 Hz, H₂), 7,45 (s, 1H, H₅), 7,59 (tt, 1H, H_{5''}), 7,55 (d, 2H, J = 7,32 Hz, H_{4''}, H_{6''}), 7,53 (m, 1H, H₅), 8,11 (dd, 2H, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, H₂, H₆), 12,76 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO d₆, 50 MHz) δ: 107,6 (C_{Ar}), 111,3 (C_{Ar}), 113,5 (C_{Ar}), 113,7 (C_{Ar}), 128,1 (C_{benzoilo(3'', 7'')}), 128,5 (C_{benzoilo(4'', 6'')}), 129,1 (C_{Ar}), 132,0 (C_{Ar}), 132,5 (C_{Ar}), 134,9 (C_{Ar}), 148,8 (C_{Ar}), 149,9 (C_{Ar}), 158,2 (C_{Ar}), 165,2 (C_{carbonilo}).

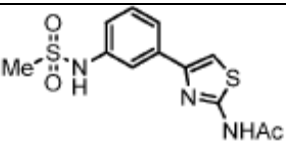
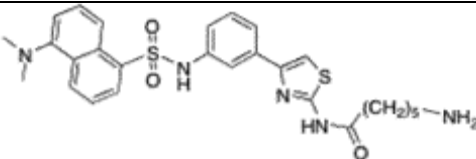
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente.

Ex	Estructura química	Datos espectroscópicos (δ en ppm)
HA15		HRMS (es) $m/z = 467, 1212 [M+H]^+$ 1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ 2,17 (s, 3H, Ac), 2,79 (s, 6H, NMe_2), 6,84 (m, 1H, H-Ar), 7,06 (m, 2H, H-Ar), 7,21 (m, 1H, H-Ar), 7,42 (m, 2H, H-Ar), 7,56 (m, 2H, H-Ar), 8,17 (m, 1H, H-Ar), 8,42 (m, 2H, H-Ar). ^{13}C NMR (CD_3OD , 50 MHz): δ 22,5; 45,8; 108,9; 116,4; 119,3; 120,4; 120,9; 123,0; 124,1; 129,2; 130,2; 131,3; 131,5; 136,1; 136,8; 139,3; 150,4; 153,2; 170,9.
HA20		MS (ESI) $m/z = 565 [M+Na]^+$ 1H NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 2,37 (s, 3H, CH_3), 2,76 (s, 6H, NMe_2), 6,96 (m, 1H, H-Ar), 7,19 (m, 2H, H-Ar), 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (m, 2H, H-Ar), 7,61 (m, 3H, H-Ar), 8,1 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-Ar), 8,24 (m, 1H, H-Ar), 8,39 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, 6,0 Hz, H-Ar), 10,78 (s, 1H, NH), 12,69 (s, 1H, H-Ar). ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 50 MHz): δ 21,03; 44,95; 108,96; 115,21; 116,24; 118,27; 118,60; 121,09; 123,49; 128,19; 128,92; 128,96; 129,06; 129,77; 130,09; 134,70; 135,20; 138,05; 142,83; 148,46; 151,41; 158,60; 165,14.
HA21		MS (ESI) $m/z = 385 [M+Na]^+$ 1H NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 2,77 (s, 6H, NMe_2), 6,80 (s, 1H, H-Ar), 6,91 (m, 1H, H-Ar), 7,14 (m, 1H, H-Ar), 7,30 (m, 2H, H-Ar), 7,49 (s, 1H, H-Ar), 7,59 (td, 2H, $J = 8,0, 4,5$ Hz, H-Ar), 8,20 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H-Ar), 8,38 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-Ar), 10,68 (s, 1H, H-Ar). ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 50 MHz): δ 44,96; 101,88; 115,21; 116,17; 117,41; 118,62; 120,54; 123,47; 128,12; 128,91; 129,06; 130,03; 134,75; 135,65; 137,82; 149,15; 151,39; 168,09.
HA24		MS (ESI) $m/z = 509 [M+H]^+$ 1H NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 1,25 (s, 9H, $3 \times CH_3$), 2,78 (s, 6H, NMe_2), 7,12 (m, 3H, H-Ar), 7,38 (m, 1H, H-Ar), 7,58 (m, 4H, H-Ar), 8,25 (m, 1H, H-Ar), 8,40 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-Ar), 10,73 (s, 1H, NH), 11,91 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 50 MHz): δ 26,53; 44,96; 108,55; 115,22; 116,31; 118,60; 121,12; 123,48; 128,15; 128,91; 129,38; 129,68; 130,08; 134,73; 135,27; 138,00; 148,17; 151,41; 158,66; 176,86.
HA27		MS (ESI) $m/z = 418 [M+Na]^+$ 1H NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 2,80 (d, 3H, $J = 4,7$ Hz, CH_3), 6,91 (s, 1H, H-Ar), 6,99 (m, 1H, H-Ar), 7,16 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-Ar), 7,37 (m, 1H, H-Ar), 7,60 (m, 2H, H-Ar), 7,75 (m, 2H, H-Ar), 8,05 (m, 2H, H-Ar), 8,44 (m, 1H, H-Ar), 8,56 (m, 1H, H-Ar), 10,42 (s, 1H, NH).

Ex	Estructura química	Datos espectroscópicos (δ en ppm)
HA29		MS (ESI) $m/z = 432 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,17 (s, 3H, Ac), 7,03 (m, 1H, H-Ar), 7,29 (m, 2H, H-Ar), 7,54 (m, 3H, H-Ar), 7,69 (m, 1H, H-Ar), 7,90 (m, 1H, H-Ar), 10,76 (s, 1H, NH), 12,28 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,43; 108,47; 117,37; 119,40; 121,77; 123,85; 129,53; 135,24; 136,09; 137,34; 147,90; 149,54; 157,97; 168,69.
HA37		MS (ESI) $m/z = 464 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,16 (s, 3H, Ac), 7,00 (m, 1H, H-Ar), 7,28 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-Ar), 7,56 (m, 2H, H-Ar), 7,71 (s, 1H, H-Ar), 7,95 (s, 4H, H-Ar), 12,26 (s, 1H, NH) ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,42; 108,51; 117,93; 119,91; 121,93; 126,48; 127,57; 129,59; 132,12; 132,77; 135,31; 137,65; 143,34; 147,89; 157,98; 168,67.
HA32		MS (ESI) $m/z = 467 [M+H]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,12 (s, 3H, NHAc), 2,79 (s, 6H, NMe $_2$), 7,08 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-Ar), 7,24 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-Ar), 7,38 (s, 1H, H-Ar), 7,62 (m, 4H, H-Ar), 8,24 (m, 1H, H-Ar), 8,41 (t, 2H, $J = 9,3$ Hz, H-Ar), 10,82 (s, 1H, NH), 12,20 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,39; 44,91; 106,81; 115,20; 118,52; 118,75; 123,42; 126,38; 128,17; 128,91; 129,76; 130,11; 134,66; 137,09; 148,00; 151,40; 157,82; 168,53.
HA30		MS (ESI) $m/z = 385 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,86 (d, 3H, $J = 4,7$ Hz, CH $_3$), 6,97 (m, 1H, H-Ar), 7,21 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-Ar), 7,41 (m, 3H, H-Ar), 7,63 (m, 3H, H-Ar), 7,85 (m, 1H, H-Ar), 10,66 (s, 1H, NH).
HA31		MS (ESI) $m/z = 426 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,12 (s, 3H, NHAc), 7,16 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-Ar), 7,40 (s, 1H, H-Ar), 7,71 (m, 5H, H-Ar), 8,06 (m, 3H, H-Ar), 8,46 (s, 1H, H-Ar), 12,20 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,39; 107,06; 120,07; 121,91; 126,40; 127,66; 127,76; 127,93; 128,94; 129,15; 130,21; 131,45; 134,18; 136,38; 137,05; 147,96; 157,82.
HA33		MS (ESI) $m/z = 414 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,14 (s, 3H, NHAc), 7,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-Ar), 7,40 (m, 3H, H-Ar), 7,73 (m, 3H, H-Ar), 7,85 (td, 1H, $J = 7,6, 1,7$ Hz, H-Ar), 10,75 (s, 1H, NH), 12,24 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,40; 107,15; 119,70; 126,43; 130,31; 130,40; 136,51; 147,95; 157,87; 168,54.

Ex	Estructura química	Datos espectroscópicos (δ en ppm)
HA35		<p>MS (ESI) $m/z = 464 [M+Na]^+$</p> <p>1H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): δ 2,15 (s, 3H, NHAc), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-Ar), 7,48 (s, 1H, H-Ar), 7,77 (m, 3H, H-Ar), 8,04 (m, 3H, H-Ar), 10,56 (s, 1H, NH), 12,25 (s, 1H, NH)</p> <p>^{13}C NMR (DMSO-d_6, 50 MHz): δ 22,40; 107,39; 120,80; 123,14; 126,52; 129+.45; 129,71; 130,10; 130,64; 130,87; 130,95; 136,40; 140,42; 147,85; 157,91; 168,56.</p>
JG22A		<p>MS (ESI) $m/z = 722 [M+Na]^+$</p> <p>1H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): δ 2,17 (s, 3H, Ac), 2,83 (s, 12H, 2NMe$_2$), 6,65 (d, 1H, H-Ar), 7,03-7,32 (m, 5H, H-Ar), 7,40 (s, 1H, H-Ar), 7,50-7,65 (m, 4H, H-Ar), 7,76 (s, 1H, H-Ar), 7,92 (d, 1H, H-Ar); 8,17 (d, 2H, H-Ar), 8,56 (d, 2H, H-Ar); 12,37 (s, 1H, NH).</p> <p>^{13}C NMR (DMSO-d_6, 50 MHz): δ 22,40; 30,63; 30,71; 35,70; 44,99; 90,13; 108,83; 115,31; 117,65; 123,44; 127,26; 128,25; 128,61; 129,10; 129,28; 129,55; 130,19; 132,21; 132,54; 132,65; 133,13; 135,30; 146,87; 151,56; 158,19; 168,71.</p>
JG24D		<p>MS (ESI) $m/z = 722 [M+Na]^+$</p> <p>1H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): δ 2,16 (s, 3H, Ac), 2,85 (s, 12H, 2NMe$_2$), 6,97-7,22 (m, 6H, H-Ar), 7,54-7,68 (m, 5H, H-Ar), 7,80 (d, 2H, H-Ar), 8,15 (d, 2H, H-Ar), 8,57 (d, 2H, H-Ar), 12,32 (s, 1H, NH).</p> <p>^{13}C NMR (DMSO-d_6, 50 MHz): δ 22,44; 30,61; 44,92; 108,28; 115,19; 116,04; 118,08; 118,59; 120,81; 123,46; 128,15; 128,92; 128,95; 129,39; 129,71; 130,07; 134,68; 135,10; 138,08; 148,02; 151,40; 157,92; 168,65.</p>
JG25		<p>MS (ESI) $m/z = 410 [M+Na]^+$</p> <p>1H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): δ 2,12 (s, 3H, Ac); 2,31 (s, 6H, Me-Ar); 7,01 (d, 1H, J-Ar); 7,28 (m, 3H, H-Ar); 7,50 (m, 2H, H-Ar); 7,65 (m, 3H, H-Ar); 10,32 (s, 1H, SO$_2$NH); 12,27 (s, 1H, NHAc).</p> <p>^{13}C NMR (DMSO-d_6, 50 MHz): δ 20,86; 22,44; 108,34; 117,30; 119,38; 121,37; 126,64; 129,41; 129,62; 135,16; 136,56; 138,22; 143,19; 148,07; 157,97; 168,67.</p>
JG26		<p>MS (ESI) $m/z = 441 [M+Na]^+$</p> <p>1H NMR (DMSO-d_6, 200 MHz): δ 2,16 (s, 1H, Ac); 7,07 (d, 1H, H-Ar); 7,32 (t, 1H, H-Ar); 7,52 (s, 1H, H-Ar); 7,61 (d, 1H, H-Ar); 7,71 (m, 1H, H-Ar); 7,84 (m, 2H, H-Ar); 7,98 (m, 2H, H-Ar); 10,85 (s, 1H, SO$_2$NH); 12,28 (s, 1H, NHAc).</p> <p>^{13}C NMR (DMSO-d_6, 50 MHz): δ 22,45; 108,55; 118,07; 120,07; 122,19; 124,61; 129,63; 129,93; 131,22; 132,49; 134,64; 135,36; 137,00; 147,83; 147,87; 158,03; 168,70.</p>

Ex	Estructura química	Datos espectroscópicos (δ en ppm)
JG27A		MS (ESI) $m/z = 626 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,16 (s, 3H, Ac); 7,10 (d, 1H, H-Ar); 7,54 (t, 1H, H-Ar); 7,74 (m, 2H, H-Ar); 8,02 (t, 2H, H-Ar); 8,12 (d, 1H, H-Ar); 8,29 (d, 2H, H-Ar); 8,53 (s, 2H, H-Ar); 8,71 (d, 2H, H-Ar); 12,27 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,41; 30,60; 109,55; 122,92; 127,92; 128,28; 129,55; 130,22; 130,37; 131,86; 133,26; 133,95; 135,96; 139,14; 146,59; 147,92; 158,16; 168,67.
JG27B		MS (ESI) $m/z = 441 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,16 (s, 3H, Ac); 7,01 (d, 1H, H-Ar); 7,29 (t, 1H, H-Ar); 7,53 (s, 1H, H-Ar); 7,60 (d, 1H, H-Ar); 7,72 (s, 1H, H-Ar); 7,85 (t, 1H, H-Ar); 8,14 (d, 1H, H-Ar); 8,44 (d, 1H, H-Ar); 8,51 (s, 1H, H-Ar); 10,67 (s, 1H, SO ₂ NH); 12,26 (s, 1H, NHAc). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,43; 30,70; 35,71; 108,58; 118,30; 120,22; 121,32; 122,24; 127,57; 129,67; 131,33; 132,52; 135,37; 137,28; 140,83; 147,80; 157,99; 162,23; 168,67.
JG28A		MS (ESI) $m/z = 536 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,16 (s, 3H, Ac); 6,91 (d, 1H, H-Ar); 7,48 (t, 1H, H-Ar); 7,65-7,73 (m, 6H, H-Ar); 7,85 (m, 6H, H-Ar); 8,04 (d, 1H, H-Ar); 12,30 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,41; 109,19; 127,34; 127,96; 128,56; 129,55; 129,81; 130,19; 133,91; 134,71; 135,55; 138,35; 146,86; 158,17; 168,68.
JG28D		MS (ESI) $m/z = 396 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,14 (s, 3H, Ac); 6,99 (d, 1H, H-Ar); 7,24 (t, 1H, H-Ar); 7,47-7,58 (m, 5H, H-Ar); 7,67 (t, 1H, H-Ar); 7,75 (dd, 2H, H-Ar); 10,37 (s, 1H, SO ₂ NH); 12,25 (s, 1H, NHAc). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 22,44; 108,37; 117,51; 119,60; 121,52; 126,57; 129,20; 129,42; 132,84; 135,17; 138,08; 139,39; 148,01; 157,95; 168,66.
JG9		MS (ESI) $m/z = 412 [M+Na]^+$ 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,16 (s, 1H, Ac); 3,56 (s, 6H, 2SO ₂ Me); 7,52 (m, 2H, H-Ar); 7,80 (s, 1H, H-Ar); 8,01 (m, 2H, H-Ar); 12,33 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 24,01; 47,43; 105,01; 114,19; 116,32; 117,51; 130,04; 133,75; 147,24; 150,18; 164,23 168,92.

Ex	Estructura química	Datos espectroscópicos (δ en ppm)
JG32		MS (ESI) m/z = 334 [M+Na] ⁺ ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 200 MHz): δ 2,16 (s, 1H, Ac); 3,00 (s, 3H, SO ₂ Me); 7,14 (d, 1H, H-Ar); 7,38 (t, 1H, H-Ar); 7,56 (s, 1H, H-Ar); 7,62 (d, 1H, H-Ar); 7,77 (s, 1H, H-Ar); 9,84 (s, 1H, SO ₂ NH); 12,30 (s, 1H, NH). ¹³ C NMR (DMSO-d ₆ , 50 MHz): δ 22,44; 108,43; 117,05; 119,39; 121,32; 129,60; 135,39; 138,80; 148,22; 157,97; 168,69.
HA-15-A		MS (ESI) m/z = 560,2 [M+Na] ⁺ ¹ H NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ : 1,42 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 2,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,93 (dd, J = 14,4, 7,1 Hz, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,4, 5,3, 4,1 Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,19 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 8,3 Hz, 2H). ¹³ C NMR (50 MHz, DMSO-d ₆): δ 25,3; 27,2; 28,3; 42,0; 46,3; 105,1; 114,2; 120,1; 123,7; 124,8; 127,0; 128,3; 131,0; 133,0; 134,5; 139,1; 142,8; 150,3; 151,3; 165,3; 173,1.

Ejemplo 8: actividades anti cancerígenas de los compuestos de la invención

Materiales & Métodos

5 Protocolo experimental para la evaluación de la potencia y eficacia

Cultivos celulares

Melanocitos humanos normales (NHM) preparados a partir de prepucios de recién nacidos se cultivaron bajo CO₂ al 5% a 37°C en MCDB 153 (Sigma) suplementado con un 2% de FCS, extracto de pituitaria bovina (10 μ g/ml), PMA (8nM), bFGF (1ng/ml), insulina (5 μ g/ml), hidrocortisona (0,5 μ g/ml), forskolina (10 μ M), gentamicina (20 μ g/ml), penicilina/estreptomicina/anfotericina B (100U/ml) (Invitrogen).

Fibroblastos humanos normales preparados a partir de prepucios de recién nacidos se cultivaron bajo CO₂ al 5% a 37°C en medio de DMEM suplementado con un 10% de FCS y penicilina/estreptomicina (100 U/ml/50 mg/ml).

Se adquirieron diferentes líneas celulares de melanoma de American Tissue Culture Collection (Molsheim, France). Las células se cultivaron en RPMI 1640 (A375, WM9 y células de melanoma del paciente) o en medio DMEM (Me1501) suplementado con un 10% de FCS y penicilina/estreptomicina (100 U/ml/50 mg/ml) a 37°C y 5% de CO₂.

Las células de melanoma del paciente se prepararon a partir de la biopsia después de la digestión durante 1-2 horas con colagenasa A (0,33 U/ml), dispasa (0,85 U/ml) y Dnasa I (144 U/ml) a 37°C. Los residuos grandes se eliminaron por filtración a través de unos filtros de células de 70 mm.

Ensayos con azul de tripano

20 Las células se sembraron en placas de 6 pocillos (60.000 células/pocillo), se sometieron a depleción y se incubaron con compuestos durante los tiempos indicados. A continuación las células se separaron en presencia de 200 μ l de HyQTasa (Thermo) y se añadieron 2 ml de RPMI 1640 Glutamax (Gibco) a la solución celular. 10 μ l de esta solución se tiñó durante 1 minuto con 10 μ l de azul de tripano al 0,4% antes del recuento con una cámara de Malassez.

Ensayos de transferencia de Western

25 Las proteínas se extrajeron en tampón Fisher que contenía TRIS-HCl pH 7,5 50 mM, NaCl 15 mM, 1% de Triton X-100 e inhibidores de proteasas y fosfatasa. En resumen, los lisados celulares (30 μ g) se separaron por SDS-PAGE, se transfirieron a una membrana de PVDF (Millipore, Molsheim, France) y después se expusieron a los anticuerpos

adecuados. Las proteínas se visualizaron con el sistema ECL de Amersham (Arlington, Heights, IL, USA). Las transferencias de Western mostradas son representativas de al menos 3 experimentos independientes.

Experimentos *in vivo*

5 Se utilizaron ratones atímicos BALB/C un/un. Los animales tenían 6 semanas de edad y pesaban entre 20 y 25 g. Los ratones se alojaron en C3M del animal en un ciclo de 12h/12h. Los animales recibieron agua y alimento *ad libitum*. Los ratones se aclimataron primero durante una semana y después se inyectaron con células A375 (2,5 millones de células en 200 µl de PBS) por vía subcutánea en los lados derecho e izquierdo. El tratamiento se inició ocho días después de la inyección de las células cancerígenas (cuando los tumores eran visibles). Los diversos compuestos se diluyeron en una mezcla de Labrafil (90%) (Gattefossé), Tween 80 (1%) y N,N-dimetilacetamida (9%). Se definieron cinco grupos de seis ratones tratados cada día por vía intraperitoneal con 0,7 mg/día de PLX4032, SR44 (HA15), SR47 (HA32), SR50 (JG25) o con la mezcla de Labrafil en control. Tres veces por semana se midió el tamaño del tumor utilizando un calibre.

Resultados

1. HA15 inhibe la viabilidad celular de las células del melanoma y otros tipos de células cancerígenas.

15 El efecto del compuesto en la viabilidad celular se estudió en diferentes tipos de células. Como se ilustra en la figura 1, la viabilidad celular se evalúa midiendo el número de células vivas en las muestras de dos tipos diferentes de células prostáticas, nombradas respectivamente como LNCAP y PC3, de células mamarias nombrada como MCF7, de células de colon nombrada como HT29, de líneas celulares de melanoma metastático A375 y células de melanoma de pacientes nombrada como GIC. Las células cancerígenas de próstata, mama, colon y melanoma A375 provenían de cultivos de líneas celulares. Los cultivos celulares de células de melanoma GIC se prepararon a partir de metástasis de ganglios linfáticos de pacientes humanos con melanoma. Para determinar el efecto del compuesto HA15 sobre la viabilidad celular de las células estudiadas, se añadieron 10 µM de ciglitazona o 10 µM de HA15 a las muestras celulares. La medida de la viabilidad celular se llevó a cabo mediante recuento celular utilizando el método de exclusión del azul de tripano.

25 Los resultados se expresan como porcentajes de células vivas con respecto al número de células vivas en presencia de DMSO, que corresponde al control negativo asociado al valor del 100%. Ciglitazona es un ligando sintético del receptor nuclear PPAR gamma, de la familia de las tiazolidindionas. Este compuesto se utiliza en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y tiene efectos antitumorales. En estudios preliminares, se ha mostrado que la ciglitazona condujo a la muerte masiva de las células de melanomas, mediante apoptosis en los estudios *in vitro* y *in vivo*. Por lo tanto, la ciglitazona se ha elegido como un control positivo en el experimento ilustrado en la figura 1. Los resultados muestran que, contrariamente a las células colocadas en presencia de DMSO, las células LNCAP, PC3, MCF7, HT29, A375 y GIC en presencia de ciglitazona o compuesto HA15 tienen su viabilidad muy reducida. En cuanto al control positivo con ciglitazona, el compuesto HA15 inhibe la viabilidad celular de las células cancerígenas LNCAP, PC3, MCF7, HT29, A375 y GIC.

35 2. HA15 no inhibe la viabilidad celular de células normales

Se estudió el efecto del compuesto HA15 en la viabilidad celular de melanocitos y fibroblastos, como se ilustra en la figura 2. Los cultivos celulares primarios de melanocitos humanos normales se prepararon a partir de prepucio humano. Para determinar el efecto del compuesto HA15 en la viabilidad celular de los melanocitos y fibroblastos, se añadieron 10 µM de ciglitazona o 10 µM de HA15 a las muestras celulares. La medida de la viabilidad celular se llevó a cabo de la misma manera que para la figura 1. También se estudió la viabilidad celular en presencia de ciglitazona. Los resultados muestran que la viabilidad celular de los melanocitos y fibroblastos normales no se ve afectada por ambos compuestos ciglitazona y HA15 lo que demuestra que el compuesto HA15 no es tóxico para las células normales.

3. [HA15] y [SR50] inhiben el desarrollo de tumores en el ratón.

45 Para evaluar un potencial efecto antineoplásico de [HA15] y [SR50] *in vivo*, células de melanoma A375 ($2,5 \times 10^6$) se inyectaron por vía subcutánea en hembras de ratones atímicos desnudos de 6 semanas de edad y se trataron 5 días después mediante la inyección de un vehículo (labrafil) o diferentes compuestos tales como PLX4032, [HA15] y [SR50] (0,7 mg/ratón/día) durante un periodo de 24 días. PLX4032 se conoce también como RO5185426 o vemurafenib, es un fármaco autorizado desde Agosto del 2011 para el tratamiento del melanoma y se utiliza aquí como un control positivo. Los ratones de control sin tratar desarrollaron rápidamente tumores visibles, y se observó un crecimiento dramático del tumor a lo largo del curso del estudio. En contraste, el tratamiento de ratones con [HA15], [SR50] y PLX4032 atenuaron marcadamente la capacidad de las células para desarrollar tumores visibles. De hecho, el tamaño de los tumores fue más de 500 mm^3 24 días después de la inyección de labrafil frente a menos de 100 mm^3 24 días después de la inyección de [HA15], [SR50] y PLX4032. Estos datos demuestran claramente que [HA15] o [SR50] así como PLX4032 tienen actividad anti melanoma *in vivo*.

4. El efecto de los compuestos [HA15], [HA19], [HA20], [HA21], [HA22], [HA24], [HA25], [HA26], [HA27], [HA27di], [HA29], [HA30], [HA31], [HA32], [HA33], [HA34], [HA35], [HA36], [HA37] y [HA38] en la viabilidad celular.

5 Para determinar el efecto de los compuestos sobre la viabilidad celular, la medida de la viabilidad celular se llevó a cabo de la misma manera que para la figura 1. Los resultados se expresan como el porcentaje de células vivas con respecto al número de células vivas en presencia de DMSO, que es un control negativo, como para la figura 1.

NS (no estimulado) y DMSO se utilizaron como control negativo. Los resultados muestran que todos los compuestos ensayados inhiben la viabilidad celular.

5. [HA15], [HA32] y [SR50] inhiben la viabilidad de células resistentes a dabrafenib.

10 Las células de melanoma resistentes a dabrafenib se prepararon a partir de pacientes tratados y que presentaron una resistencia a dabrafenib. Dabrafenib, [HA15], [SR47] y [SR50] se ensayaron en estas células resistentes, para determinar su actividad sobre la viabilidad celular de células de melanoma resistentes, como se ilustra en la figura 5. [HA15], [HA32] y [SR50] contrariamente al dabrafenib inhiben la viabilidad celular de las células de melanoma resistentes lo que indica que el mecanismo de acción de [HA15], [HA32] y [SR50] es diferente del dabrafenib y por lo tanto los compuestos de la invención son buenos candidatos para un tratamiento combinado con dabrafenib o con otros fármacos quimioterapéuticos, para el tratamiento del melanoma.

15 6. Los compuestos [HA15], [SR44], [HA19], [HA20], [HA21], [HA22], [HA24], [HA25], [HA26], [HA27], [HA27di], [HA29], [HA29di], [HA30], [HA31], [HA32], [HA33], [HA34], [HA35], [HA36], [HA37] y [HA38] tienen un mecanismo de acción que es diferente del dabrafenid en la activación del MAP por Vemurafenib.

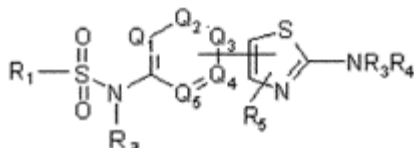
20 Para demostrar que el mecanismo de acción de los compuestos de la invención difiere de la fosforilación de dabrafenib, es decir, se analizó la activación por vemurafenib del MAP. De hecho, dabrafenib como PLX4032 inhibe la activación de B-Raf en el melanoma mutado B-Raf V600E. La inhibición de B-Raf conduce a la inhibición de la cascada de MAP por Vemurafenib y se podría visualizar a través de la inhibición de la fosforilación del MAP por Vemurafenib. Tal como se presenta en la figura 6, dabrafenib condujo a la inhibición completa de la fosforilación del MAP por vemurafenib en comparación con el control negativo (DMSO). Como era de esperar, dabrafenib no moduló la expresión de MAP por vemurafenib. En contraste, los compuestos de la invención no modulan la fosforilación del MAP por vemurafenib lo que indica que el mecanismo de acción es diferente del dabrafenib.

Referencias

A lo largo de esta solicitud, diversas referencias describen el estado de la técnica al que pertenece esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1)



en donde

- 5 Q₁ a Q₅ idénticos o diferentes representan CR₆
- R₁ representa un arilo de C₆-C₁₀ que comprende uno o dos anillos fusionados, en donde de 2 a 5 átomos de carbono se pueden reemplazar con un heteroátomo seleccionado de O, S, N y NR₆, y sustituido eventualmente con de 5 a 11 sustituyentes seleccionados de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p-NR₆R₇, (CH₂)_p-OR₆ y (CH₂)_pSR₆.
- 10 R₂ es SO₂R₁ o R₆
- R₃ y R₄ idénticos o diferentes se seleccionan de COR₈ y R₆
- R₅ representa R₆, arilo, OR₆, SR₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇ y NHCOR₆,
- R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan un H o alquilo
- 15 R₈ se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, en donde el arilo se puede sustituir con de uno a cuatro sustituyentes R₅ idénticos o diferentes,
- o R₈ representa -(CH₂)_q-NR₆R₇.
- p representa un número entero de 0 a 6,
- q representa un número entero de 0 a 6,
- 20 en donde el grupo tiazolilo está unido a un grupo de 6 miembros en posición meta o para con respecto al grupo sulfonamida y en donde el grupo tiazolilo está unido a un grupo de 6 miembros en posición α o β con respecto al átomo de S,
- con la exclusión de los siguientes compuestos:
- N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil]-2-hidroxibenzamida,
- 2-(acetiloxi)-N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil]-benzamida,
- 25 3-cloro-N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil]-benzamida,
- N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil]-1-hidroxi-2-naftalencarboxamida,
- N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil]-3-hidroxi-2-naftalencarboxamida,
- N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil]-2-metoxibenzamida,
- N-[3-(2-amino-4-tiazolil) fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida,
- 30 N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil] benzamida,
- 2-cloro-N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil] benzamida,
- 4-cloro-N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil] benzamida,
- N-[4-[3-[[[4-clorofenil] sulfonyl] amino] fenil]-2-tiazolil]-3,4-dimetoxibenzamida,

N-[4-[3-[[[(4-clorofenil) sulfonil] amino] fenil]-2-tiazolil]-3-metoxibenzamida,

N-[4-[3-[[[(4-clorofenil) sulfonil] amino] fenil]-2-tiazolil]-4-metoxibenzamida,

N-[4-[3-[[[(4-clorofenil) sulfonil] amino] fenil]-2-tiazolil]-3-metil benzamida,

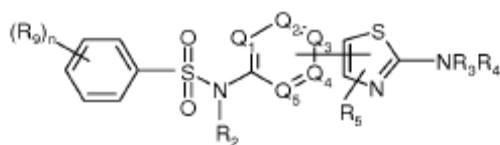
N-[4-[3-[[[(4-clorofenil) sulfonil] amino] fenil]-2-tiazolil]-4-metil benzamida,

5 N-[4-[3-[[[(4-clorofenil) sulfonil] amino] fenil]-2-tiazolil]-4-nitro benzamida,

N-[4-[3-[[[(4-clorofenil) sulfonil] amino] fenil]-2-tiazolil]-4-metil benzamida,

o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas de los mismos.

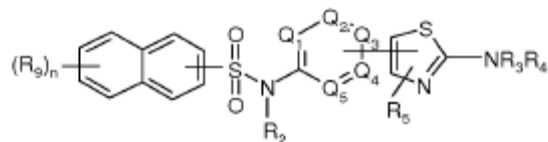
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (2)



10 en donde Q₁ a Q₅, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la reivindicación 1 y R₉ representa R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆

en donde R₆ se define como en la reivindicación 1, n representa 1, 2, 3 o 4 y p representa un número entero de 0 a 6.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de forma general (3)



en donde Q₁ a Q₅, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la reivindicación 1 y R₉ representa R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ o (CH₂)_pSR₆

20 en donde R₆ se define como en la reivindicación 1, n representa 1, 2, 3 o 4, p representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y el grupo naftilo está unido al átomo de azufre en posición 1, 2 o 3 con respecto a los carbonos cuaternarios.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R₂ representa H o SO₂R₁, en donde R₁ es fenilo o naftilo sustituidos opcionalmente con de 1 a 4, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆

25 en donde R₆ y p se definen como en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₃ representa H y R₄ representa H, alquilo, CO-alquilo, arilo, en donde el arilo comprende uno o más sustituyentes seleccionados de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆

30 en donde R₆, R₇ y p se definen como en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R₆ es H o alquilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R₉ es R₆ de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p- NR₆R₇, (CH₂)_p- OR₆ y (CH₂)_pSR₆

en donde R₆ y R₇ idénticos o diferentes son H o alquilo y p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el grupo tiazolilo está en la posición meta con respecto al grupo sulfonamida.

5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el grupo tiazolilo está unido a un anillo aromático de 6 miembros en la posición β con respecto al átomo de azufre.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde q representa 5.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R₈ representa $-(CH_2)_5-NH_2$.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:

10 *N*-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

5-(dimetilamino)-*N*-(3-(2-(metilamino) tiazol-4-il) fenil) naftalen-1-sulfonamida

N-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il)-4-metilbenzamida

N-(3-(2-aminotiazol-4-il) fenil)-5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamida

N-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) benzamida

15 *N*-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) pivalamida

2-fluoro-*N*-(3-(2-(metilamino) tiazol-4-il) fenil) bencenosulfonamida

N-(4-(4-(naftalen-2-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(4-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(4-(2-fluorofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

20 *N*-(4-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(4-(3-(trifluorometil)fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(4-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

25 *N*-(4-(3-(4-metilfenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(2-nitrofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(3-nitrofenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

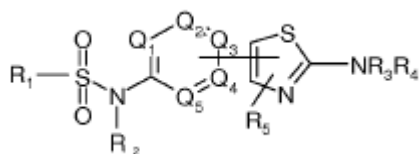
N-(4-(3-(fenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(metilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

30 *N*-(4-(4-(4-metilfenilsulfonamido) fenil) tiazol-2-il) acetamida

N-(4-(3-(5-(dimetilamino) naftalen-1-sulfonamido) fenil) tiazol-2-il)-5-amino-valeriamida.

13. Un compuesto de fórmula general (1)



en donde

- 5 Q₁ a Q₅ idénticos o diferentes representan CR₆ R₁ representa un arilo de C₆-C₁₀ que comprende uno o dos anillos fusionados, en donde de 2 a 5 átomos de carbono pueden reemplazarse con un heteroátomo seleccionado de O, S y NR₆, y eventualmente sustituido con de 5 a 11 sustituyentes seleccionado de R₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, OCOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₆COR₇, (CH₂)_p-NR₆R₇, (CH₂)_p-OR₆ y (CH₂)_pSR₆

R₂ es SO₂R₁ o R₆

R₃ y R₄ idénticos o diferentes se seleccionan de COR₈ y R₆

R₅ representa R₆, arilo, OR₆, S₆, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR₆, SO₂NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₆R₇ y NHCOR₆,

- 10 R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan H o alquilo

R₈ se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, en donde el arilo puede estar sustituido con de uno a cuatro sustituyentes R₅ idénticos o diferentes,

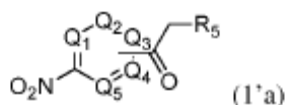
o R₈ representa -(CH₂)_q-NR₆R₇, en donde p representa un número entero de 0 a 6, q representa un número entero de 0 a 6,

- 15 en donde el grupo tiazolilo está unido a un grupo de 6 miembros en posición meta o para con respecto al grupo sulfonamida y en donde el grupo tiazolilo está unido a un grupo de 6 miembros en posición α o β con respecto al átomo de S,

o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o tautómeros, sovatos o variaciones isotópicas de los mismos para su uso en el tratamiento del cáncer.

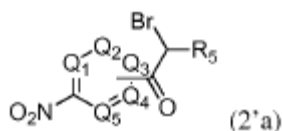
- 20 14. Un método para preparar un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:

- a. Bromar un compuesto de fórmula 1'a

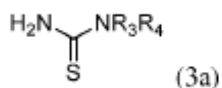


- 25 en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, con un agente de bromación en un disolvente apropiado;

- b. Hacer reaccionar el compuesto 2'a obtenido en la etapa a

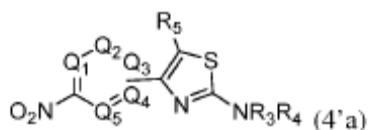


en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula 3a



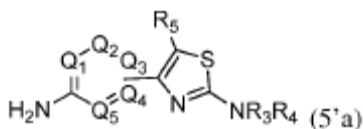
en donde R₃ y R₄ se definen como en la reivindicación 1, en las condiciones de la reacción de Hantzsch;

- c. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4'a obtenido en el paso b

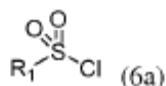


- 5 en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, con una fuente de hidrógeno bajo condiciones de reducción en un disolvente inerte:

- d. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5'a obtenido en la etapa c



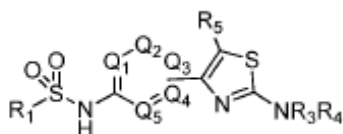
en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula 6a



10

en donde R₁ se define como en la reivindicación 1, en un disolvente apropiado;

- e. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1'a obtenido en la etapa d



en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅, R₁, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula



15

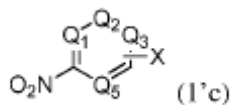
en donde R₂ se define como en la reivindicación 1 y X es un átomo de halógeno en presencia de una base; para obtener así el compuesto de fórmula I;

- f. Aislar el compuesto de fórmula I obtenido.

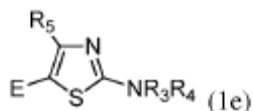
20

15. Un método para preparar un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:

- a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1'c

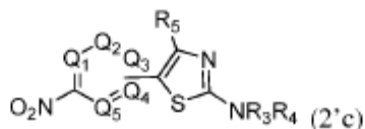


en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅ se definen como en la reivindicación 1 y X representa un grupo saliente con un compuesto de fórmula 1e



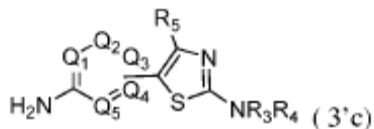
5 en donde R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1 y E se selecciona de SnBu₃, B(OH)₂ y H en un disolvente inerte;

b. Hacer reaccionar el compuesto 2'c obtenido en la etapa a

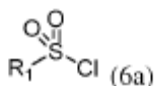


10 en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, con una fuente de hidrógeno bajo condiciones de reducción en un disolvente inerte;

c. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3'c obtenido en la etapa b

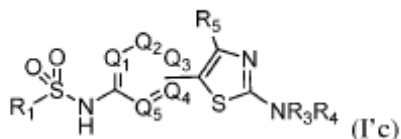


en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula 6a



15 wn donde R₁ se define como en la reivindicación 1, en un disolvente aprótico;

d. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1'c obtenido en la etapa c



en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₅, R₁, R₃, R₄ y R₅ son como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula

R₂X

20 en donde R₂ se define como en la reivindicación 1 y X es un átomo de halógeno en presencia de una base;

e. Aislar el compuesto de fórmula I así obtenido.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una afección de cáncer en un animal o un ser humano que comprende la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 13 o una composición de la reivindicación 16 al animal o ser humano que sufre de la afección de cáncer.
- 5 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho cáncer es melanoma.

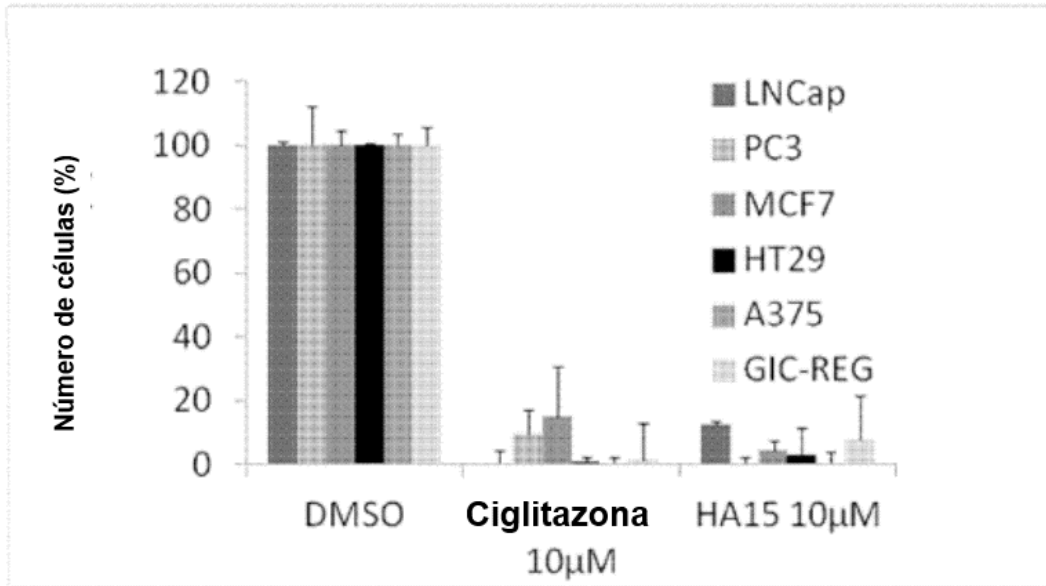


Figura 1

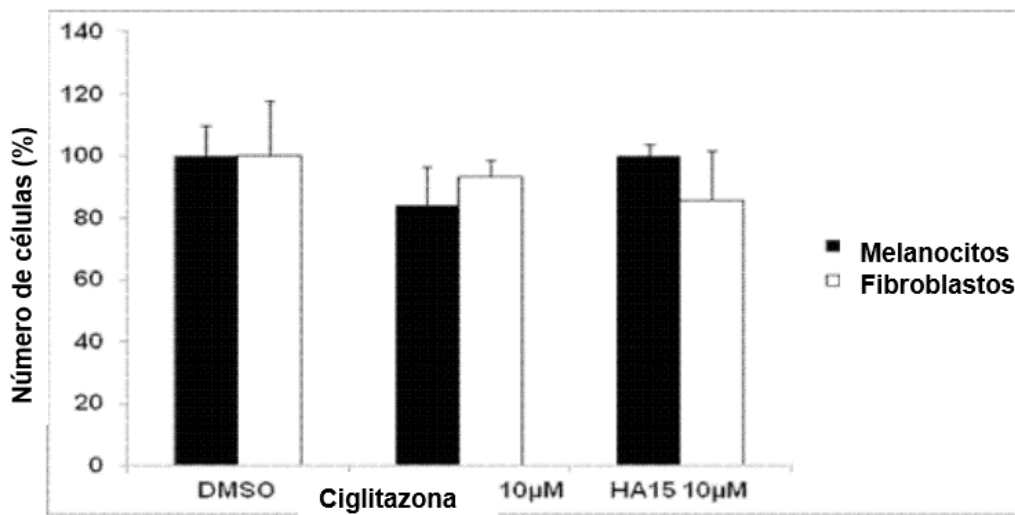


Figura 2

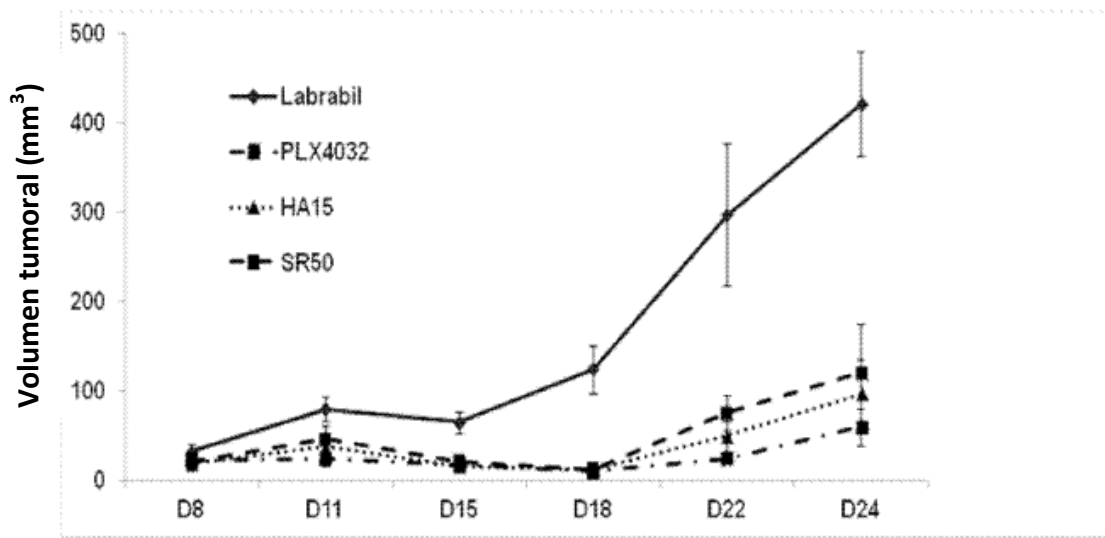


Figura 3

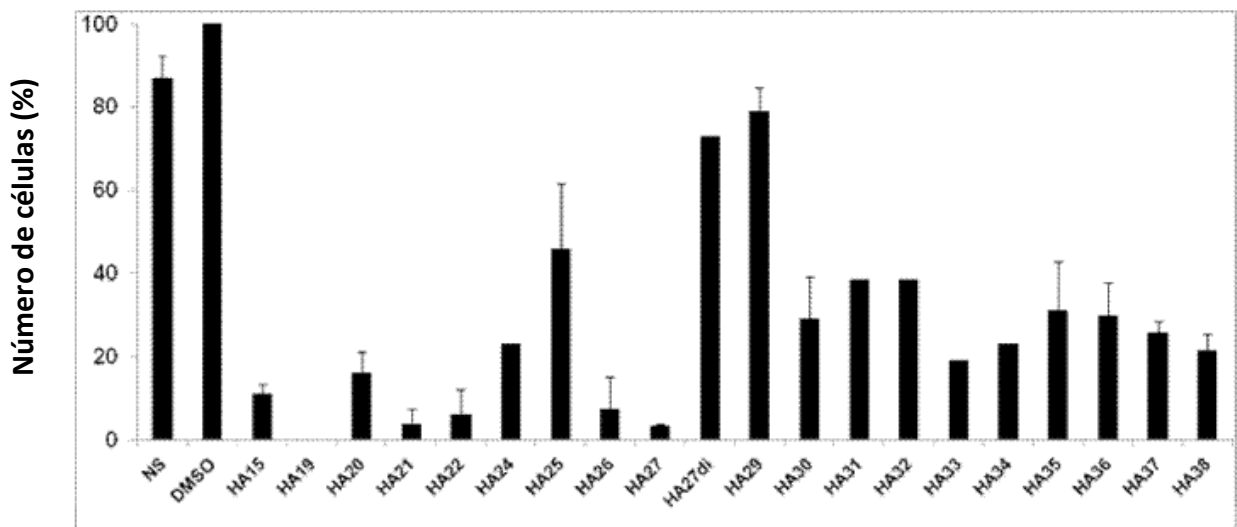


Figura 4

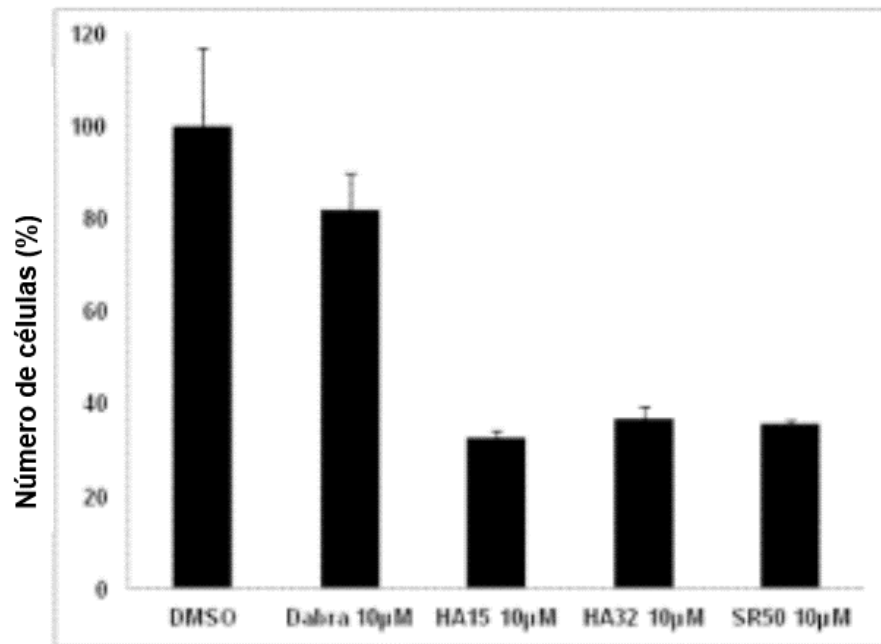


Figura 5

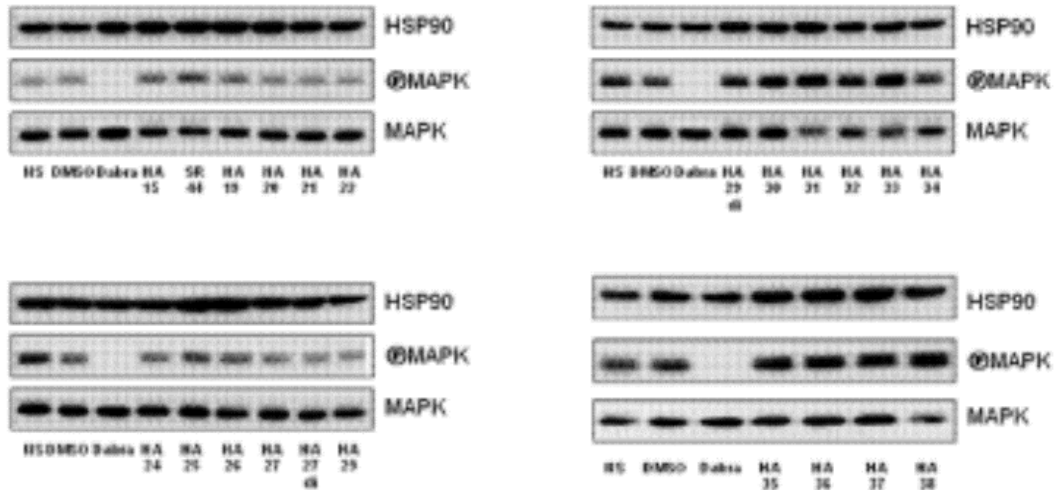


Figura 6