



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 156 550**

⑫ Número de solicitud: 009900883

⑬ Int. Cl.⁷: C07D 333/54

A61K 31/381

A61P 35/00

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **19.04.1999**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2001**

Fecha de concesión: **13.12.2001**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.02.2002**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.02.2002

⑲ Titular/es:
UNIVERSIDAD PUBLICA DE NAVARRA
Campus Arrosadia s/n (OTRI)
31006 Pamplona, Navarra, ES

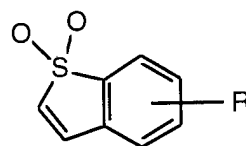
⑳ Inventor/es: **Martínez Merino, Víctor;**
Gil Idoate, María José;
Encío Martínez, Ignacio;
Migliaccio Vázquez, Marco y
Arteaga Martín, Carmen

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Derivados de benzo[b]tiofenosulfonamida-1,1-dióxido y su uso como agentes antineoplásicos.**

㉓ Resumen:

Derivados de benzo[b]tiofenosulfonamida-1,1-dióxido y su uso como agentes antineoplásicos. Compuestos derivados de benzo[b]tiofeno-1,1-dióxido funcionalizados en posición 4, 5, 6 ó 7 con un grupo sulfonamida u otros fácilmente transformables en él, como por ejemplo el grupo sulfonilcarbamato de alquilo o arilo, y compuestos derivados de 2,3-dihidrobencotiofeno-1,1-dióxido funcionalizados en posición 4, 5 ó 6 con un grupo sulfonamida u otros fácilmente transformables en él, como el grupo sulfonilcarbamato de alquilo o arilo, así como la utilización de los mismos en la preparación de formulaciones destinadas al tratamiento de tumores cancerosos.



$R = \text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$

ó

$R = \text{SO}_2\text{NHCOOR}_3$

ES 2 156 550 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

DESCRIPCION

Derivados de benzo[b]tiofenosulfonamida-1,1-dióxido y su uso como agentes antineoplásicos.

5 Sector de la técnica al que se refiere la invención

La presente invención se refiere al sector de los agentes quimioterápicos antineoplásicos, especialmente los dedicados al tratamiento de carcinomas y otros tumores sólidos.

10 Estado de la técnica anterior

La quimioterapia constituye uno de los principales métodos de tratamiento del cáncer; sin embargo, en términos de cura a largo plazo los avances prácticamente se han restringido a tumores de origen hematopoyético (por ejemplo, leucemias y linfomas). Para los carcinomas y otros tumores no hematogénicos, los cuales representan más del 90 % del millón de nuevos casos de cáncer diagnosticados en U.S.A. al año, las mejoras en la supervivencia medida en ciclos de 5 años, son más limitadas. Por otro lado, el nivel de desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos que presentan suficiente avance clínico como para ser aprobados, viene disminuyendo notablemente [Horowitz y col. "Phase II testing of Melphalan in children with Newly Diagnosed Rhabdomyosarcoma: A model for Anticancer Drug Development". Journal of Clinical Oncology, 6 (2), 308-314 (1988)]. Por este motivo es necesaria la búsqueda de nuevos fármacos que sean eficaces como inhibidores del crecimiento de tumores sólidos.

Un nuevo agente quimioterápico debe poseer una serie de características esenciales, como poseer un amplio espectro de actividad y alto índice terapéutico. Ha de ser químicamente estable y compatible con otros compuestos. Es importante también que el tratamiento resulte lo menos traumático posible para el paciente.

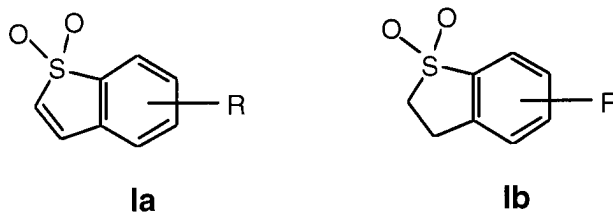
Son numerosas las referencias bibliográficas sobre actividades farmacológicas de derivados de benzo[b]tiofeno. El benzo[b]tiofeno puede ser bioisótero del naftaleno y del indol. [T.R. Bosin y E. Campaigne, Adv. Drug Res., 11, 191 (1977)]. La sustitución del N del indol por S incrementa la liposolubilidad de la molécula lo que se refleja en una mayor biodisponibilidad de los análogos azufrados. Algunos actúan como inhibidores de la replicación del virus HIV-1 [Gualberto y col. J. Biol. Chem., 273 (12), 7088-93 (1998)], cardiotónicos [Kawabata y col., J. Card. Fail., 1(2), 143-53 (1995)], o antiinflamatorios [Rask-Madsen y col., L.S. Agents Action, C37-46, (1992)]; antiestrógenos no esteroideos como el Raloxifen (arilbenzotiofeno) [Bryant, H.U., Der, W.H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 217(1), 45-52, (1998)] han sido evaluados también por su potencial eficacia en diversos tipos de cáncer [Picariello, L. y col. Anticancer Res. 17(3C), 2099-104 (1997)]. En ningún caso se han encontrado referencias a sulfonamidas en posiciones 4, 5, 6 ó 7 de 1,1-dióxido de benzo[b]tiofeno.

En los últimos años se han descrito diarilsulfonilureas relacionadas con el sulofenur [Howbert, J.J y col. J. Med. Chem., 33, 2393 (1990)] obtenidas a partir de sulfonamidas derivadas de heterociclos como benzo[b]tiofeno, benzofurano o indol con actividad antitumoral in vivo sobre diversos tipos de tumores sólidos y con toxicidad relativamente baja [Mohamadi y col. U.S. Patent Number: 5,169,860 (1992)].

No se ha encontrado ninguna referencia que describa los compuestos objeto de la presente invención, ni que sugiera la actividad antitumoral de los mismos.

Explicación de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de benzotiofeno, que poseen las siguientes estructuras:



donde

R es $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ o $\text{SO}_2\text{NHCOOR}_3$

donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, o aril; mientras que R_3 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil, o aril. El término " $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil" se refiere a metil, etil, n-propil e isopropil.

Los compuestos de fórmula Ia son derivados de benzo[b]tiofeno-1,1-dióxido funcionalizados en posición 4, 5, 6 ó 7 con un grupo sulfonamida u otros fácilmente transformables en él, como por ejemplo el grupo sulfonilcarbamato de alquilo o arilo. Los compuestos de fórmula Ib son derivados de 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno-1,1-dióxido, funcionalizados en posición 4, 5 ó 6 con un grupo sulfonamida u otros fácilmente transformables en él, como el grupo sulfonilcarbamato de alquilo o arilo.

La presente invención incluye también la utilización de dichos compuestos Ia y Ib derivada de su actividad inhibidora del crecimiento de células tumorales.

Los compuestos objeto de esta invención, que responden a las estructuras Ia y Ib, incluyen, entre otros, los compuestos siguientes:

1,1-dióxido de benzo[b]tiofeno-6-sulfonamida

1,1-dióxido de benzo[b]tiofeno-5-sulfonamida

1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno-6-sulfonamida

1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno-5-sulfonamida

1,1-dióxido de N-(etoxicarbonil)benzo[b]tiofeno-6-sulfonamida

1,1-dióxido de N-(etoxicarbonil)benzo[b]tiofeno-5-sulfonamida

1,1-dióxido de N-(etoxicarbonil)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno-6-sulfonamida

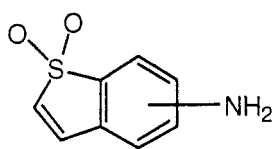
1,1-dióxido de N-(etoxicarbonil)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno-5-sulfonamida

Modo de realización de la invención

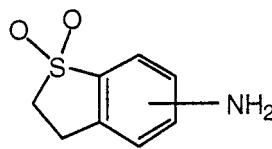
La oxidación del anillo de benzotiofeno a sus 1,1-dióxidos se puede realizar por tratamiento con ácido metacloroperbenzóico, según se indica en la bibliografía [B. Iddon y M. Scrowston. Adv. Heterocycl.Chem., 11, 177, (1970)]. Los compuestos de estructura Ia pueden reducirse a sus correspondientes 2,3-dihidroderivados, Ib, por tratamiento con Zinc en disolución acuosa de hidróxido potásico a 70°C durante una hora.

Generalmente, el método de formación de sulfonamidas supone la transformación de una anilina en haluro de sulfonilo [Meerwein y col. Chem. Ber., 90, 841 (1957)] y posterior aminación del mismo. Por reacción con el apropiado cloroformiato se obtiene el carbamato. Los aminobenzotiofenos dioxidados de partida, son compuestos comerciales o se pueden obtener por métodos conocidos.

El tratamiento del correspondiente aminobenzo[b]tiofeno-1,1-dióxido (IIa) o su 2,3-dihidro derivado (IIb), en medio HCl /Acético con nitrito sódico durante 45 minutos produce la diazotación completa. El control de la temperatura en la adición del NaNO_2 es esencial para la buena marcha de la reacción. El rango preferido de temperaturas es entre -10°C y -5°C . El aumento de la temperatura puede producir subproductos coloreados que disminuirían el rendimiento del proceso.



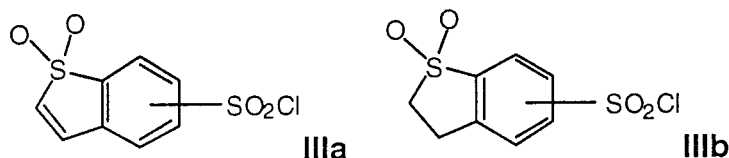
IIa



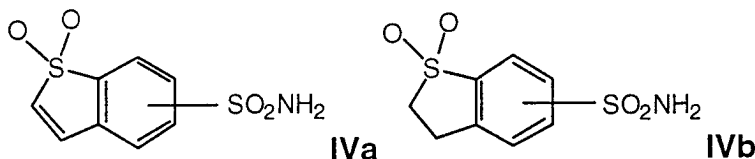
IIb

La mezcla de la reacción de diazotación se añade sobre una disolución de ácido acético saturada de SO_2 en presencia de CuCl [Yale, H; Sowinski, F. J. Org. Chem., 25, 1824 (1960)] como catalizador,

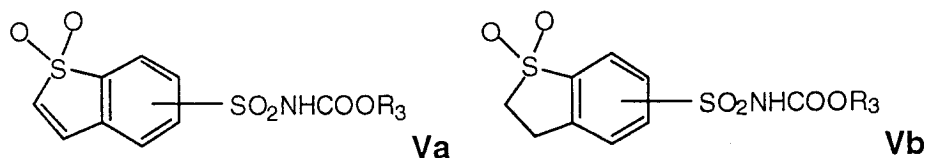
manteniendo la temperatura por debajo de 10°C durante 45-60 minutos. Se vierte sobre hielo y se obtiene el cloruro de sulfonilo (IIIa,IIIb).



Este se utiliza a continuación para la preparación de las sulfonamidas IVa y IVb, mediante tratamiento con amoníaco gas a través de una disolución del cloruro de sulfonilo en dioxano.



La obtención de compuestos de estructura Ia o Ib en los que R es un sulfonilcarbamato supone la reacción de la sulfonamida correspondiente, IVa o IVb, con un haloformiato de fórmula XCOOR₃ donde X es cloro o bromo y R₃ es alquil o aril, para dar el carbamato de fórmula V.



La transformación de IV en V (a, b) es habitualmente realizada en un disolvente no reactivo como acetona o metiletilcetona en presencia de carbonato. Se añade usualmente un exceso de haloformiato. La mezcla se calienta a reflujo durante un período de 1-6 horas para dar el carbamato esperado.

A continuación se detallan tres ejemplos de procedimientos de preparación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención, con carácter ilustrativo de los compuestos más representativos de la invención, pero no limitativo respecto a otros compuestos incluidos en la misma y sus diversos métodos de obtención. Se detallan también los ensayos realizados en cinco líneas celulares de origen tumoral representativas de cinco tipos de cáncer humano, con algunos de los compuestos más representativos de la invención, que muestran su actividad antitumoral, sin que esta descripción tenga ningún carácter limitativo respecto a los tipos de cáncer humano sensibles a los compuestos objeto de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de 1,1-dióxido de benzo[b]tiofeno-6-sulfonamida

A. 1,1-dióxido de cloruro de 6-benzo[b]tiofenosulfonilo

Se añade 1 g (5.52 mMol) de 1,1-dióxido de 6-aminobenzotiofeno (compuesto comercial) a una mezcla de HCl(c) (2 ml) y ácido acético glacial (1 ml) observándose la precipitación del clorhidrato. Se enfría a -10°C y se va añadiendo gota a gota una disolución acuosa de 0.41 g (6 mMol) de NaNO₂ en 1 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. Se mantiene con agitación durante 45 minutos.

En un matraz se burbujea SO₂ a través de 6 ml de ácido acético glacial durante 30 minutos hasta saturación. Se añaden 0.11 g (5.52 mMol) de CuCl y se continua pasando SO₂ hasta que la suspensión cambia de color amarillo verdoso a azulado. Se pone en baño de hielo y se va adicionando la mezcla de la reacción de diazotación poco a poco, controlando la temperatura por debajo de 10°C observándose la evolución de nitrógeno. Se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y se vierte sobre hielo/agua. El precipitado blanco se filtra obteniéndose 1 gramo del producto final, caracterizado

por los siguientes resultados analíticos:

IR (KBr, cm^{-1}): 1310, 1160 (SO_2)

5 ^1H -RMN: 200 MHz (CDCl_3), d ppm: 7.00 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H, H-7).

B. *1,1-dióxido de benzo[b]tiofeno-6-sulfonamida*

10 Sobre una disolución de 1,1-dióxido de cloruro de 6-benzo[b]tiofenosulfonilo (0.3 g, 1.13 mMol) en 15 ml de dioxano se burbujea NH_3 (g) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La disolución toma color oscuro. Por Cromatografía en Capa Fina (TLC) se observa la desaparición del producto de partida. Se lleva a sequedad y se disuelve en 15 ml de una disolución acuosa de KOH 1M. Se filtra y se adiciona HCl (concentrado) hasta precipitación de la sulfonamida. El sólido se lava y se recrystaliza con H_2O ,
15 obteniéndose 0.2 g de producto.

IR (KBr, cm^{-1}): 3260, 3390 (NH_2), 1305 (SO_2)

20 ^1H -RMN: 200 MHz (DMSO-d_6) d ppm: 7.60 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.75 (d, $J=7$ Hz 1H), 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H).

Análisis elemental (%) para $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4\text{S}_2$

	Teórico:	C: 39.18,	H: 2.85,	N: 5.71,	S: 26.12
25	Hallado:	C: 38.86,	H: 2.88,	N: 5.63,	S: 27.39

Ejemplo 2

Preparación de 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno-6-sulfonamida

30 A. *1,1-dióxido de 6-amino-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno*

0.3 gramos (1.65 mMol) de 1,1-dióxido de 6-aminobenczo[b]tiofeno se suspenden en 5 ml de agua añadiendo a continuación 10 ml de una disolución de NaOH 1M. A la suspensión se adicionan 0,5 gramos (exceso) de polvo de Zn en pequeñas porciones. Se calienta a 70°C y se mantiene agitando durante 2
35 horas. La mezcla se filtra a vacío y se lava con varias porciones de agua. El producto es extraído de la mezcla con acetona (60 ml) que posteriormente es evaporada obteniéndose 0.2 gramos de producto final.

IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 3480 (NH_2); 1280 (SO_2)

40 ^1H -RMN: 200 MHz (CDCl_3) d ppm: 3.22 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.44 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 2H), 6.83 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J'=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

B. *1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno-6-sulfonamida*

45 Se añade 1 g (5.52 mMol) de 1,1-dióxido de 6-amino-2,3-dihidrobenczotiofeno a una mezcla de HCl 12M (2 ml) y ácido acético glacial (1 ml) observándose la precipitación del clorhidrato. Se enfría a -10°C y se va añadiendo gota a gota una disolución acuosa de 0.41 g (6 mMol) de NaNO_2 en 1 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C . Se mantiene con agitación durante 45 minutos.

50 La sal de diazonio se somete al proceso detallado en el punto A del Ejemplo 1 obteniéndose 1 gramo del correspondiente cloruro de sulfonilo.

Sobre una disolución de 1,1-dióxido de cloruro de 2,3-dihidro-6-benczo[b]tiofenosulfonilo (1 g) en 15 ml de dioxano se burbujea NH_3 (gas) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se lleva a sequedad y se
55 disuelve en 15 ml de una disolución acuosa de KOH 1M. Se filtra y se adiciona HCl (concentrado) hasta precipitación de la sulfonamida. El sólido se lava y se recrystaliza con H_2O .

IR (KBr, cm^{-1}): 3466, 3374 (NH_2), 1277, 1115 (SO_2)

60 ^1H -RMN: 200 MHz (DMSO-d_6) d ppm: 3.44(t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H).

Ejemplo 3

Preparación de 1,1-dióxido de benzo[b]tiofeno-5-sulfonamida

5 A. 1,1-dióxido de cloruro de 5-benzo[b]tiofenosulfonilo

A partir de 1 g (5.52 mMol) de 1,1-dióxido de 5-aminobenzotiofeno, por tratamiento con una disolución acuosa de 0.41 g (6 mMol) de NaNO₂ se obtiene la sal de diazonio siguiendo el método descrito en el apartado A del Ejemplo 1. Por reacción posterior con SO₂/CuCl, como se indica en dicho apartado
10 se obtienen 1.21 gramos del producto final.

IR(KBr, cm⁻¹): 1310, 1160 (SO₂)

¹H-RMN: 200 MHz (CDCl₃) δ ppm: 6.94 (d, J=7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8 Hz, 1H),
15 8.02 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8 Hz, J'=1.5 Hz, 1H).

B. 1,1-dióxido de benzo[b]tiofeno-5-sulfonamida

Sobre una disolución de 1,1-dióxido de cloruro de 5-benzo[b]tiofenosulfonilo (0.6 g, 2.26 mMol) en
20 15 ml de dioxano se añade 1 ml de hidróxido amónico al 25 % y se mantiene con agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. La disolución toma color oscuro. Por TLC se observa la desaparición del producto de partida. Se lleva a sequedad y se adiciona HCl/H₂O (50 %) hasta precipitación de la sulfonamida. El sólido se lava y se recristaliza con H₂O, obteniéndose 0.55 g de producto.

25 IR (KBr, cm⁻¹): 3270, 3390 (NH₂), 1300 (SO₂)

¹H-RMN: 200 MHz (DMSO-d₆) δ ppm: 7.55 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 1H), 8.02
(d, J=6.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.09 (d, J= 8Hz, 1H),

30 Análisis elemental (%) para C₈H₇NO₄S₂

Teórico:	C: 39.18,	H: 2.85,	N: 5.71,	S: 26.12
Hallado:	C: 39.40,	H: 3.04,	N: 5.55,	S: 25.79

35 *Actividad Antitumoral*

La actividad inhibidora del crecimiento tumoral de los compuestos objeto de la presente invención se ha determinado sobre cinco líneas celulares de origen tumoral representativas de cinco tipos de cáncer humano: HT29 (colon), HTB54 (pulmón), MI13443 (melanoma), K562 (leucemia) y CCRF-CEM (leu-
40 cemia).

El efecto citotóxico de cada producto se ensayó a cinco dosis diferentes entre 0.01 y 100 micromolar y por cuadruplicado. Cada producto se disolvió inicialmente en DMSO a una concentración 0,1 M, y posteriormente se realizaron diluciones seriadas con medio de cultivo. Las placas con las células de las
45 diferentes líneas, a las que se añadió medio con el producto en estudio fueron incubadas durante 3 días a 37°C y en atmósfera humidificada conteniendo un 5 % de CO₂.

La actividad inhibidora del crecimiento tumoral fue estudiada mediante un microensayo colorimétrico de citotoxicidad basado en el empleo del bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazolo (MTT)
50 [Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assay. J. Immunol. Methods, 65, 55-63 (1983)]. Las células vivas y metabólicamente activas son capaces de reducir el MTT, de color amarillo en solución, a formazán, compuesto insoluble que precipita en forma de cristales de color azul oscuro. Esta reacción está catalizada por la succinato deshidrogenasa mitocondrial, y la cantidad de producto formado puede ser fácilmente cuantificada uti-
55 lizando un lector de placas de microtitulación. La absorbancia obtenida permite estimar el número de células vivas y activas que existe en un cultivo realizado en presencia de un producto cuyo efecto se quiere estudiar.

Una vez transcurridos los 3 días de incubación se añadieron 50 ml de solución de MTT disuelto en
60 medio de cultivo a cada uno de los pocillos con células y se incubaron durante 4 horas permitiendo a las células vivas metabolizar el MTT a formazán. Tras la adición de 150 ml de DMSO para disolución de los cristales de formazán, la lectura se llevó a cabo en un lector de microtitulación a una longitud de onda

ES 2 156 550 B1

de 550 nm, sustrayendo el valor obtenido a 630 nm para retirar ruido de fondo.

Con la absorbancia obtenida en cada pocillo de células incubadas con un producto a una determinada dosis (A_X) se obtuvo el % de crecimiento de esa muestra de células respecto al control aplicando las fórmulas:

$$\text{Si } A_X > 0, \quad \% = \frac{A_X - A_{TO}}{A_C - A_{TO}}$$

$$\text{Si } A_X < 0, \quad \% = \frac{A_X - A_{TO}}{A_{TO}}$$

Donde A_C es la absorbancia media de las células control incubadas en ausencia de producto, y A_{TO} la de las células a tiempo cero, determinada en el momento de la inoculación, tres días antes.

Adicionalmente, se calcularon los siguientes parámetros de citotoxicidad:

GI₅₀ (Concentración de producto que provoca la inhibición del 50 % del crecimiento celular)

TGI (Inhibición total del crecimiento)

LC₅₀ (Concentración del compuesto que provoca la muerte del 50 % de las células).

En las tablas se detallan los crecimientos celulares (% respecto al control, media $\pm$ desviación estándar (SD)) en las líneas HT29 (colon), HTB54 (pulmón), MI13443 (melanoma), K562 (leucemia) y CCRF-CEM (leucemia) para los nuevos productos ensayados.

Crecimiento celular (%) y desviaciones estándar para diferentes concentraciones del producto IVa (R=6-SO₂NH₂)

Conc. (micromolar)	HT-29	HTB-54	MEL-AC	K-562	CCRF-CEM
100.00	-85 $\pm$ 1	-86 $\pm$ 1	-90 $\pm$ 1	-96 $\pm$ 0	-85 $\pm$ 0
10.00	-84 $\pm$ 0	-85 $\pm$ 1	-88 $\pm$ 1	-96 $\pm$ 0	-83 $\pm$ 1
1.00	-54 $\pm$ 6	-68 $\pm$ 3	-59 $\pm$ 2	-45 $\pm$ 1	-82 $\pm$ 0
0.10	34 $\pm$ 3	88 $\pm$ 7	95 $\pm$ 4	89 $\pm$ 3	83 $\pm$ 2
0.01	105 $\pm$ 4	93 $\pm$ 4	98 $\pm$ 4	87 $\pm$ 4	99 $\pm$ 11

Crecimiento celular (%) y desviaciones estándar para diferentes concentraciones del producto IVa (R=5-SO₂NH₂)

Conc. (micromolar)	HT-29	HTB-54	MEL-AC	K-562	CCRF-CEM
100.00	-100 $\pm$ 2	-95 $\pm$ 2	-92 $\pm$ 1	-64 $\pm$ 1	-90 $\pm$ 1
10.00	76 $\pm$ 2	-93 $\pm$ 1	-75 $\pm$ 1	-34 $\pm$ 5	-85 $\pm$ 1
1.00	80 $\pm$ 5	79 $\pm$ 6	75 $\pm$ 3	64 $\pm$ 5	62 $\pm$ 10
0.10	88 $\pm$ 3	98 $\pm$ 4	80 $\pm$ 3	77 $\pm$ 9	88 $\pm$ 3
0.01	97 $\pm$ 7	104 $\pm$ 4	100 $\pm$ 6	95 $\pm$ 7	109 $\pm$ 10

ES 2 156 550 B1

Crecimiento celular (%) y desviaciones estándar para diferentes concentraciones del producto IVb (R=6-SO₂NH₂)

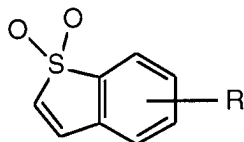
Conc. (micromolar)	HT-29	HTB-54	MEL-AC	K-562	CCRF-CEM
100.00	32±3	82±1	75±3	64±2	89±8
10.00	82±2	74±2	89±6	86±7	96±5
1.00	94±6	99±5	89±2	88±4	76±7
0.10	104±5	93±3	95±6	84±3	89±0
0.01	77±5	81±9	88±2	79±2	104±4

Datos de citotoxicidad (micromolar) de los productos ensayados frente a las cinco líneas celulares

Líneas	IVa(R=6-SO ₂ NH ₂)			IVa(R=5-SO ₂ NH ₂)			IVb(R=6-SO ₂ NH ₂)		
	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
HT29	0.06	0.20	0.90	14.0	27.0	52.0	43.0	>100	>100
HTB54	0.17	0.36	0.77	1.5	2.9	5.6	>100	>100	>100
MEL-AC	0.19	0.41	0.87	1.5	3.1	6.8	>100	>100	>100
K562	0.20	0.46	0.11	1.4	4.5	14.0	>100	>100	>100
CCRF-CEM	0.16	0.32	0.62	1.2	2.7	5.8	>100	>100	>100

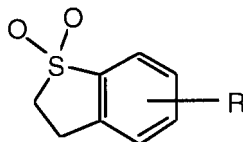
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



donde el sustituyente R está en posición 4, 5, 6, ó 7 del benzo[*b*]tiofeno-1,1-dióxido, **caracterizado** por que R es un grupo $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ o un grupo $\text{SO}_2\text{NHCOOR}_3$ en los que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil o aril, y R_3 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil o aril, donde el término “ $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil” significa metil, etil, n-propil o isopropil.

2. Compuestos de fórmula



donde el sustituyente R está en posición 4, 5, ó 6 del 2,3-dihidro benzo[*b*]tiofeno-1,1-dióxido, **caracterizado** por que R es un grupo $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ o un grupo $\text{SO}_2\text{NHCOOR}_3$ en los que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil o aril, y R_3 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil o aril, donde el término “ $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil” significa metil, etil, n-propil o isopropil.

3. Compuestos según reivindicación 1 en donde R es un grupo sulfonamida.

4. Compuestos según reivindicación 2 en donde R es un grupo sulfonamida.

5. Compuestos según reivindicaciones 1 y 3 en los que R está en posición 5.

6. Compuestos según reivindicaciones 2 y 4 en los que R está en posición 5.

7. Compuestos según reivindicaciones 1 y 3 en los que R está en posición 6.

8. Compuestos según reivindicaciones 2 y 4 en los que R está en posición 6.

9. Compuesto según reivindicaciones 1, 3 y 7, **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de benzo[*b*]tiofeno-6-sulfonamida.

10. Compuesto según reivindicaciones 1, 3 y 5, **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de benzo[*b*]tiofeno-5-sulfonamida.

11. Compuesto según reivindicaciones 2, 4 y 8, **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[*b*]tiofeno-6-sulfonamida.

12. Compuesto según reivindicaciones 2, 4 y 6, **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[*b*]tiofeno-5-sulfonamida.

13. Compuesto según reivindicación 1 **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de N-(etoxi-carbonil)benzo[*b*]tiofeno-6-sulfonamida.

14. Compuesto según reivindicación 1 **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de N-(etoxi-carbonil)benzo[*b*]tiofeno-5-sulfonamida.

15. Compuesto según reivindicación 2 **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de N-(etoxi-carbonil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]tiofeno-6-sulfonamida.

16. Compuesto según reivindicación 2 **caracterizado** por que se trata del 1,1-dióxido de N-(etoxi-carbonil)-2,3-dihidrobenczo[*b*]tiofeno-5-sulfonamida.

5 17. La utilización de compuestos según reivindicación 1 en la preparación de formulaciones destinadas al tratamiento de tumores cancerosos.

18. La utilización de compuestos según reivindicación 2 en la preparación de formulaciones destinadas al tratamiento de tumores cancerosos.

10 19. La utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 en la preparación de formulaciones destinadas al tratamiento de tumores cancerosos.

20. La utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la preparación de formulaciones destinadas al tratamiento de tumores cancerosos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 156 550
⑫ N.º solicitud: 009900883
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 19.04.1999
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C07D 333/54, A61K 31/381, A61P 35/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	FR 7782 M (SOCIETE INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES ANTIBIOTIQUES, S.I.F.A.) 23.03.1970	1-17
A	FR 1585930 A (SOCIETE INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES ANTIBIOTIQUES, S.I.F.A.) 06.02.1970	1-17
A	EP 291269 A (ELI LILLY AND CO.) 17.11.1988, todo el documento.	1-17
A	EP 222475 A (ELI LILLY AND CO.) 20.05.1987, todo el documento.	1-17
A	EP 560554 A (ELI LILLY AND CO.) 15.09.1993, ejemplos 1-13.	1-17
A	US 4802908 A (HILLEMANN, C.L.) 07.02.1989, tabla 12, columnas 117-121.	1-17
A	US 5731342 A (CULLINAN y col.) 24.03.1998, columna 1, líneas 10-13; fórmula 1.	1-17
A	WO 9624356 A (ELI LILLY AND COMPANY) 15.08.1996, todo el documento.	1-17
A	EP 241254 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) 14.10.1987, Tabla I; página 12, línea 24 - página 13, línea 11.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

13.03.2001

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/1