

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 272**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 335/26</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>C07C 275/54</b>	(2006.01)	<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/17</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/81</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 235/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 307/68</b>	(2006.01)		
<b>C07D 317/68</b>	(2006.01)		
<b>C07D 319/18</b>	(2006.01)		
<b>C07D 333/38</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2009 PCT/FR2009/000442**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2009 WO09130422**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2009 E 09733789 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2291352**

54 Título: **N-aciltioureas y N-acilureas inhibidoras de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog**

30 Prioridad:

**24.04.2008 FR 0802302**

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

**25.01.2018**

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (50.0%)  
3, rue Michel-Ange  
75016 Paris, FR y  
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RUAT, MARTIAL;  
FAURE, HÉLÈNE;  
TRAIFFORT, ELISABETH;  
SCHOENFELDER, ANGÈLE;  
MANN, ANDRÉ;  
TADDEI, MAURIZIO;  
SOLINAS, ANTONIO y  
MANETTI, FABRIZIO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 651 272 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

N-aciltioureas y N-acilureas inhibitoras de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog

La presente invención se refiere a la utilización de derivados de aciltioureas o de acilureas para el tratamiento de patologías que implican una disfunción tisular unida a una desregulación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog, así como a nuevos derivados de aciltioureas o de acilureas en cuanto a tales, a su utilización como medicamento y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

La molécula de señalización Hedgehog (Hh) es una proteína autoproteolítica segregada que activa la vía de señalización de las proteínas Hedgehog, una vía de señalización que tiene un papel fundamental en la morfogénesis de numerosos tejidos, en particular en la formación de la endodermis y del eje embrionario, el desarrollo del cerebro y de los folículos pilosos, así como en la proliferación celular, y estaría implicada en el mantenimiento y reparación tisular en adultos (para una revisión, véase: Ingham *et al.*, *Genes Dev.*, 2001, 15, 3059-3087; Marti *et al.*, *Trends Neurosci.*, 2002, 25, 89-96; Weschler *et al.*, *Annu. Rev. Neurosci.*, 2001, 24, 385-428).

La proteína Hedgehog y la vía de transducción asociada, inicialmente puestas en evidencia en la drosófila, se conservan en los vertebrados y los invertebrados. En la drosófila solo está presente un único homólogo de la Hh, mientras que en los mamíferos están presentes tres homólogos de Hh: Sonic (Shh), Indian (Ihh) y Desert (Dhh). Entre estos tres homólogos, el Shh ha sido el más estudiado debido al hecho de su extenso perfil de expresión durante el desarrollo. Shh participa de la ventralización del tubo neural especificando el fenotipo precoz de varios tipos neuronales a lo largo de la línea mediana ventral (neuronas motoras de la médula espinal, neuronas dopaminérgicas o colinérgicas) e induciendo la generación de precursores de los oligodendrocitos a partir de la médula espinal ventral. Además, Shh induce la supervivencia de las neuronas gabaérgicas y dopaminérgicas, orienta el destino de los precursores serotoninérgicos y previene la muerte de las neuronas dopaminérgicas provocada por la toxina MPP. Por último, induce la proliferación de los precursores de las células granulares en el cerebelo post-natal precoz. En cuanto a los otros miembros de la familia Hedgehog, participan respectivamente del desarrollo del tejido óseo (Ihh), los testículos y los nervios periféricos (Dhh). Además, los resultados obtenidos con Shh se aplican igualmente a Dhh e Ihh.

El papel regulador de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog durante el desarrollo embrionario ha sido ampliamente estudiado: la Hh se ha asociado a los procesos de mantenimiento y de reparación del tejido normal, a la regulación espaciotemporal de la proliferación y de la diferenciación, permitiendo también a los tejidos en desarrollo alcanzar su tamaño correcto con los tipos celulares apropiados y los grados apropiados de vascularización y de inervación. El papel esencial de la función de señalización de la Hh se demuestra por las consecuencias dramáticas de los defectos sin esa vía de señalización en fetos humanos, como la holoprosencefalia observada con los mutantes de Sonic Hedgehog.

Más recientemente, la vía Shh ha sido identificada en el cerebro adulto en el que la forma activa amino-terminal de la molécula es expresada en numerosas regiones del sistema nervioso maduro, a un nivel más elevado que el encontrado en el transcurso del periodo post-natal precoz (Traiffort *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 1999, 11, 3199-3214 y 2001, 14, 839-850). Aunque los papeles de la Shh en adultos no están totalmente elucidados ha aparecido en primer lugar, a imagen de otras moléculas neurotróficas, como un factor capaz de promover la supervivencia y el mantenimiento del fenotipo de las células del sistema nervioso (Reilly *et al.*, *Mol. Cell. Neurosci.*, 2002, 19, 88-96, Charytoniuk *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 2002 16, 2351-2357). En condiciones patológicas, tales como un modelo de la enfermedad de Parkinson o un modelo de neuropatía periférica, la Shh es capaz de preservar las proyecciones axonales de las neuronas dopaminérgicas en el cuerpo estriado o de mejorar el tiempo necesario para la recuperación motriz después del aplastamiento del nervio ciático (Tsuboi *et al.*, *Exp. Neurol.*, 2002, 173, 95-104; Pepinski *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 2002, 91, 371-387).

Las proteínas Hh se sintetizan en forma de precursores inmaduros de aproximadamente 45 kDa que se someten a escisión intramolecular catalizada por la región C-terminal del precursor. Esta escisión produce un fragmento C-terminal de 25 kDa sin función suplementaria conocida y un fragmento amino-terminal activo de 19 kDa (denominado HhNp por *N-terminal processed domain*) unido en su extremo C-terminal a una molécula de colesterol, suficiente para todas las actividades de señalización conocidas de las proteínas Hedgehog.

La vía de señalización de las proteínas Hedgehog comprende tres componentes principales; el ligando de Hh, un circuito del receptor transmembranal, compuesto del regulador negativo Patched (Ptc) del activador Smoothed (Smo) y un complejo citoplasmático que regula los efectores transcripcionales.

La respuesta celular al morfógeno Hedgehog está controlada por los productos de expresión del gen *Patched (Ptc)*, un gen supresor de tumores, y del proto-oncogén *Smoothed (Smo)*; sin embargo, el mecanismo exacto de la regulación de la vía Hedgehog no está completamente elucidado. En los mamíferos, existen dos genes *Patched* que codifican respectivamente para Ptc1 y Ptc2, glicoproteínas de 12 dominios transmembranales, homólogos de los transportadores bacterianos. El producto del gen *Smo* que codifica para una proteína de la familia de los receptores acoplados a las proteínas G no posee ningún ligando endógeno conocido. En ausencia de Hedgehog, Ptc bloquearía la actividad constitutiva de Smo. La unión del Hedgehog a Ptc levantaría esta inhibición y permitiría la

- transducción de la señal por medio de Smo. El mecanismo de regulación de la actividad Smo por Ptc en los mamíferos podría hacer intervenir una molécula transportada por Ptc y que interacciona con Smo (Taipale *et al.*, *Nature*, 2002, 418, 892-896). La activación de los factores de transcripción Gli está implicada en la cascada de eventos que se produce por la actividad de Smo. La proteína transmembranal de tipo I, HIP (*Hedgehog Intercating Protein*) constituye otro receptor de las moléculas Hedgehog que se une con una afinidad comparable a la de Ptc; se ha propuesto la HIP como un regulador negativo de la vía (Ingham *et al.*, citada anteriormente; Ho *et al.*, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2002, 12, 57-63; Taipale *et al.*, *Nature*, 2001, 411, 349-354). Además, los productos del gen dispatched (disp), principalmente DispA, estarían implicados en la liberación y la acumulación en el medio extracelular de las proteínas Hedgehog en forma soluble (Ma *et al.*, *Cell*, 2002, 111, 63-75).
- Se han asociado disfunciones de la vía de señalización Shh con numerosos cánceres, en particular a partir de la caracterización del *Ptc* como gen supresor del tumor. En efecto, mutaciones inactivadoras del *Ptc* se asocian con el síndrome de Gorlin o nevomatosas basocelular, una enfermedad autosómica dominante caracterizada por malformaciones craneofaciales y cerebrales, pero sobre todo por una incidencia elevada de varios tumores, más particularmente de los carcinomas basocelulares a nivel cutáneo y meduloblastomas, a nivel cerebral. Ratones heterocigóticos para el gen *Ptc* desarrollan tumores del cerebelo que sugieren que una modificación de la vía Shh está en el origen de estos tumores (Goodrich *et al.*, *Science*, 1997, 277, 1109-1113).
- Igualmente se observan mutaciones de los genes *Ptc* o *Smo* humanos en tumores primitivos neuroectodérmicos del sistema nervioso central, principalmente meduloblastomas (30% de los casos), pero también en formas esporádicas de carcinomas basocelulares (40% y 20% respectivamente para *Ptc* y *Smo*). Además, mutaciones de la Shh (H133Y) se asocian igualmente a carcinomas basocelulares. Las mutaciones de Smo que afectan principalmente a dos aminoácidos situados en el séptimo dominio hidrófobo del receptor (W535L y S533N) inducen una activación constitutiva de la vía que escapa al control negativo del Ptc. En cambio, las del Ptc llevan a una disminución de la inhibición que ejerce sobre Smo en ausencia de Shh. En los dos casos, una activación de la vía Shh produce y lleva a una actividad mitogénica potente demostrada por cultivos de precursores de células granulares de cerebelo en desarrollo, y a un bloqueo de la etapa terminal de diferenciación de estos neuroblastos (Traiffort *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* 1999, citado anteriormente; Charytoniuk *et al.*, *J. Physiol. Paris*, 2002, 96, 9-16; Dahmane *et al.*, *Development*, 1999, 126, 3089-3100; Wallace *et al.*, *Curr. Biol.*, 1999, 9, 445-448; Weshler-Reya *et al.*, *Neuron.*, 1999, 22, 103-114). Igualmente, la expresión de Smo que lleva una de estas mutaciones en ratones transgénicos, lleva a la presencia de carcinomas basocelulares, lo que demuestra la implicación directa de Smo en el desarrollo de estos tumores (Xie *et al.*, *Nature*, 1998, 391, 90-92).
- Además de los carcinomas basocelulares y meduloblastomas, otros tipos de tumores han sido asociados a un defecto de la vía de señalización Hedgehog; la localización de estos tumores está correlacionada estrechamente con los sitios de expresión de los componentes de la vía en el transcurso del desarrollo embrionario. Como ejemplo no limitativo se pueden citar: cánceres de seno y meningiomas asociados a mutaciones del Ptc, glioblastomas asociados a mutaciones del Gli, cánceres gastrointestinales, principalmente cánceres primarios de estómago, cánceres de próstata, fibromas y dermoides de ovario, rabdomiosarcomas, cánceres de pulmón de células pequeñas y carcinomas orales de células escamosas. Recientemente, el Shh ha sido asociado con la psoriasis.
- Debido al papel crucial de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog en numerosos procesos fisiológicos y por consecuencia de la importancia de las patologías unidas a su disfunción, los componentes de esta vía tales como las proteínas Smoothened, Patched (Patched 1 y Patched 2), las proteínas Dispatched (Dispatched 1 y Dispatched 2) o incluso la proteína HIP representan dianas para la puesta a punto de nuevas moléculas capaces de modular (activar o inhibir) esta vía y por lo tanto de regular positiva o negativamente el desarrollo [proliferación, diferenciación, migración, supervivencia (apoptosis)] y/o la actividad de células diferenciadas y de células madre, *in vitro* y/o *in vivo* en embriones o en adultos.
- Dichas moléculas son útiles en el tratamiento de los tumores asociados a una hiperactivación de la vía Hedgehog: los tumores del tejido nervioso (meduloblastomas, tumores primarios neuroectodérmicos, glioblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas), los tumores cutáneos (carcinomas basocelulares, tricoepiteliomas), los tumores de tejidos musculares y óseos (rabdomiosarcomas, osteosarcomas) y los tumores de otros tejidos (riñón, vesícula).
- Dichas moléculas son igualmente útiles en el tratamiento de las patologías de tipo neurodegenerativo que necesitan un bloqueo de la vía Hedgehog (enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis en placas, enfermedad de neuronas motoras) y enfermedades en las que el bloqueo de la vía de señalización Hedgehog podría ser beneficiosa como la diabetes.
- Dichas moléculas también son útiles en el tratamiento médico o quirúrgico (cirugía plástica o reparadora, injerto de tejidos o de órganos) de numerosas patologías agudas, subagudas o crónicas, genéticas o adquiridas -que implican una disfunción tisular ligada a una desregulación de la vía Hedgehog- para inducir la formación, la regeneración, la reparación y/o el aumento de la actividad de tejidos tales como, de forma no limitativa: el tejido nervioso [sistema nervioso central (cerebro) y periférico (neuronas sensoriales, motoras, simpáticas)], el hueso, el cartílago, los testículos, el hígado, el bazo, el intestino, el páncreas, los riñones, los músculos lisos y esqueléticos, el corazón, los pulmones, la piel y el sistema piloso, las mucosas, las células sanguíneas y las células del sistema inmunitario. Como ejemplo no limitativo de estas patologías, se pueden citar principalmente las neuropatías y las enfermedades

neuromusculares asociadas, la diabetes, la alopecia, las quemaduras, las ulceraciones (piel y mucosa) y los trastornos de la espermatogénesis.

Se han identificado diferentes moléculas, capaces de modular la actividad de la vía Hedgehog,

- 5 - las proteínas Hedgehog y polipéptidos derivados (fragmentos, variantes...), principalmente antagonistas de las proteínas Hedgehog (solicitud internacional PCT WO 01/98344 a nombre de BIOGEN); debido a su tamaño, estas proteínas y los polipéptidos derivados no pueden pasar la barrera hematoencefálica y por lo tanto no se pueden administrar por vía sistémica, principalmente para el tratamiento de los tumores cerebrales ligados a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog. Además, dichas moléculas son difíciles de producir y de purificar y son poco estables;
- 10 - moléculas orgánicas heterocíclicas (solicitud internacional PCT WO 01/74344 a nombre de CURIS y Chen. *et al.*, *PNAS*, 2002, 99, 14071-14076);
- moléculas heterocíclicas nitrogenadas (Solicitudes Internacionales PCT WO 01/19800, WO 01/26644 y WO 02/30421 a nombre de CURIS y Kamenetsky *et al.*, *J. Biol.*, 2002, 1, 1-19); y
- 15 - esteroides vegetales derivados de *Veratrum spp* (jervina, ciclopamina y cicloposina) y *Solanum spp.* (solanidina), sustituidos en posición 16, 17 ó 18 por una amina o un derivado de amina y del colesterol: patente estadounidense US 6.432.970 y solicitudes internacionales PCT WO 99/52534 y WO 01/27135 a nombre de JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE; patente estadounidense US 6.291.516 a nombre de CURIS; solicitud internacional PCT WO 00/41545 a nombre de ONTOGENY; solicitud internacional PCT WO 02/30462 a nombre de CURIS; Talpalc *et al.*, *Nature*, 2000, 406, 1005-1009; Berman *et al.*, *Science*, 2002, 297, 1559-1561. Sin embargo, la ciclopamina es un agente teratógeno que da origen a holoprosencefalia y ciclopía en el embrión en los mamíferos y la ausencia de toxicidad, en los mamíferos, de otros compuestos derivados de esteroides vegetales todavía no se ha demostrado;
- 20 - la mifepristona (17β-hidroxi-11β-(4-dimetilaminofenil)17α(prop-1-inil)estra-4,9-dien-3-ona), también denominada RU-486 o RU-38486 (patente francesa FR 03 00646 a nombre del CNRS) para la que se ha demostrado una actividad inhibitora de la actividad de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog.
- 25

De lo anterior se desprende que actualmente no existe una molécula eficaz para el tratamiento de los estados patológicos que necesitan una inhibición de la actividad de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog cuya ausencia de toxicidad se ha comprobado en ensayos clínicos en humanos.

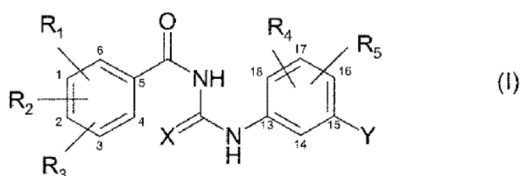
Además, la patente US 2005/0085519 describe derivados de ureas y tioureas como inhibidores de la vía Hedgehog. Sin embargo, estos compuestos son diferentes a los de la presente invención. Por otra parte, la solicitud EP 1.695.966 describe derivados de ureas en el marco del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Sin embargo, estos compuestos son diferentes a los de la presente invención utilizados en el marco de las enfermedades anteriores.

En consecuencia, los inventores, tienen como objetivo proveer nuevos compuestos inhibidores de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog que respondan mejor a las necesidades de la práctica, principalmente que sean fáciles de sintetizar y potencialmente utilizables en terapia humana.

Este objetivo se alcanza con los compuestos de fórmula (I) que se describen a continuación en la medida en que estas moléculas presentan la ventaja de llevar funciones de tipo aciltiourea o acilurea que se obtienen a partir de materias primas fácilmente disponibles. Además, las tioureas se transforman en ureas por una simple etapa de oxidación; la obtención así del conjunto de los compuestos de fórmula (I) es muy cómoda.

El objetivo de la presente invención está definido por las reivindicaciones 1 a 20.

En consecuencia, la presente descripción tiene como objetivo la utilización para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los tumores asociados a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog o de las patologías de tipo neurodegenerativo, de los compuestos de fórmula (I) siguiente:



45 en la que:

- 5
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes e independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, alquiltio, nitrilo, un alcoxi sustituido, o un heterociclo fusionado obtenido a partir de dos de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, adyacentes, que pueden formar, junto con los átomos de carbono del ciclo fenilo al que están unidos, un heterociclo fusionado,
- 10
- X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
  - Y representa un grupo heteroarilo mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>, - (C=O)-NH-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> representa un grupo arilo no sustituido; un grupo arilo que comprende uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi o mono- o dialquilamino; un grupo heteroarilo mono- o policíclico; un radical alquilo lineal o ramificado; un grupo hidrocarbonado mono- o policíclico saturado o insaturado;
  - R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes e independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoxi, alquiltio, alquilo, perfluoroalquilo, nitrilo o nitro.

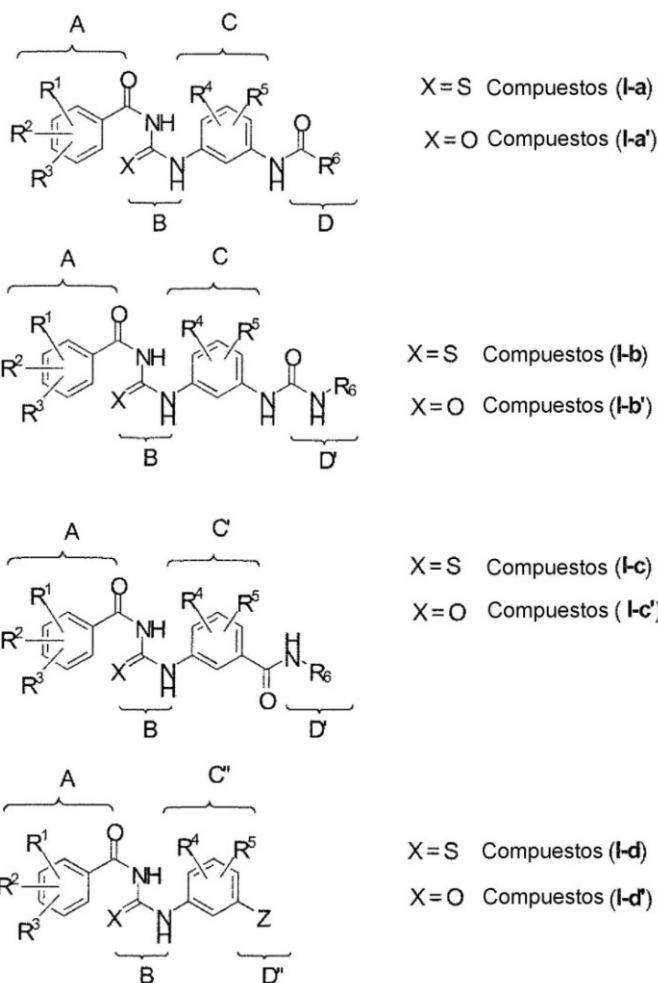
Preferentemente:

- 15
- R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> representan un grupo nitro,
  - dos entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, adyacentes, forman junto con los átomos de carbono del ciclo fenilo al que están unidos, un heterociclo fusionado tal como, por ejemplo, un benzodioxol, un oxindol, una benzoxazolona o una quinolina,
- cuando Y representa un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>.

- 20
- De forma ventajosa, cuando Y representa un heterociclo sustituido o no sustituido, dicho heterociclo es un heterociclo policíclico. De forma todavía más preferida, dicho heterociclo policíclico se elige entre los grupos indol, benzoimidazol, imidazopiridina e imidazotiazol.

- 25
- Como se demuestra en los ejemplos que ilustran la presente descripción, los compuestos de fórmula (I) según la descripción presentan una actividad inhibidora de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog y son por lo tanto útiles para el tratamiento de los tumores asociados a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog o de patologías de tipo neurodegenerativo.

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención pueden dividirse en subunidades A, B, C, (o C' o C'') y D (o D' o D'') y estar representados por las fórmulas (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-d) y (I-d') siguientes:



en las que los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> tienen los mismos significados que los indicados anteriormente, y el grupo Z representa un grupo heteroarilo mono- o policíclico, sustituido o no sustituido.

- 5 En estas fórmulas, la subunidad A corresponde a una parte acil-arilo, la subunidad B a una parte tiourea (X = S) o urea (X = O), la subunidad C a un grupo 1,3-diaminoarilo, la subunidad C' a un grupo 1,3-aminobenzoilo, la subunidad C'' a un grupo aminofenilo, la subunidad D a un resto alquiloilo, aroilo o heteroarilo, la subunidad D' a un resto alquilamino, arilamino o heteroarilamino, y la subunidad D'' a un resto heteroarilo mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, directamente unido al radical C''.

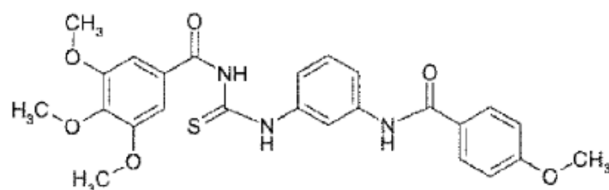
En el sentido de la presente descripción, se entiende por:

- 10 - Alquilo: un grupo alifático hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. El término "ramificado" significa que al menos un grupo alquilo inferior tal como un metilo o un etilo es soportado por una cadena alquilo lineal. El término alquilo "inferior" denomina un alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono; el término "alquilo superior" denomina un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 3 a 5 átomos de carbono. Como grupo alquilo, se pueden mencionar por
- 15 ejemplo los grupos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo y n-pentilo.
- Átomo de halógeno: denomina un átomo de bromo, cloro, yodo o flúor; siendo preferidas las denominaciones bromo, cloro y flúor.
- Perfluoroalquilo: denomina un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Entre los grupos perfluoroalquilo, los grupos
- 20 trifluorometilo y perfluoroetilo son los preferidos.
- Alcoxi: denomina un grupo O-alquilo en el que el grupo alquilo puede tener el mismo significado que el indicado anteriormente. Como ejemplo de grupos alcoxi, se pueden citar principalmente los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi y pentoxi.

- Alquilio: denomina un grupo alquil-S en el que el grupo alquilo puede tener el mismo significado que el indicado anteriormente. Como ejemplos de grupo alquilio, se pueden citar principalmente los grupos metilio, etilio, isopropilio, butilio y pentilio.
- 5 - Grupo arilo: denomina cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de al menos un ciclo aromático; un ciclo aromático corresponde a cualquier grupo mono- o policíclico plano que comprende un sistema  $\pi$  deslocalizado en el que cada átomo del ciclo comprende un orbital p, recubriéndose dichos orbitales p los unos a los otros; entre dichos grupos arilo se pueden mencionar los grupos fenilo, bencilciclobuteno, pentaleno, naftaleno, bencilfenilo y antraceno.
- 10 - Grupo heteroarilo: denomina cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de al menos un ciclo aromático tal como se ha definido anteriormente y que contiene al menos un heteroátomo elegido entre P, S, O y N; entre los grupos heteroarilo se pueden mencionar los grupos furano, piridina, pirrol, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, imidazopiridina, imidazotiazol, pirazina, pirimidina, piridazina, benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, bencimidazol, indazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, purina y acridina.
- 15 - Grupo hidrocarbonado mono- o policíclico saturado o insaturado: denomina cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un ciclo no aromático que comprende al menos 3 átomos de carbono y que comprende eventualmente, de forma opcional, uno o varios heteroátomos elegidos entre P, S, O y N. Entre dichos grupos se pueden citar principalmente el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo; siendo preferido el grupo ciclohexilo.
- 20 Según una forma de realización preferida de la descripción, los compuestos de fórmula (I) se eligen entre aquellos en los que:
  - $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical metiloxi o etiloxi,
  - X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
  - $R_4$  y  $R_5$ , idéntico o diferentes, se eligen entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo y metoxi, e
  - 25 - Y representa un grupo heteroarilo mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, un grupo  $-NH-(C=O)-R_6$ ,  $-(C=O)-NH-R_6$  o  $-NH-(C=O)-NH-R_6$ , en el que  $R_6$  representa un grupo elegido entre los grupos fenilo; fenilo sustituido con un radical metoxi o dimetilamino, con un átomo de cloro, con un grupo fenilo o con un grupo bencilo; ciclohexilo, isopropilo, piridinilo, naftilo, furfurilo y tiofeno.

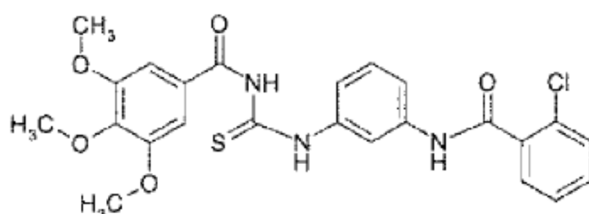
Como compuestos de fórmula (I) se pueden citar en particular, de forma no limitativa:

- 30 - la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



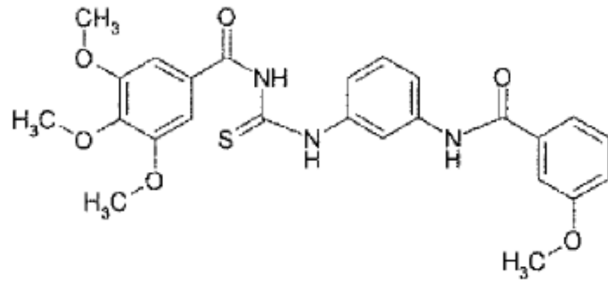
(compuesto 1);

- la N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



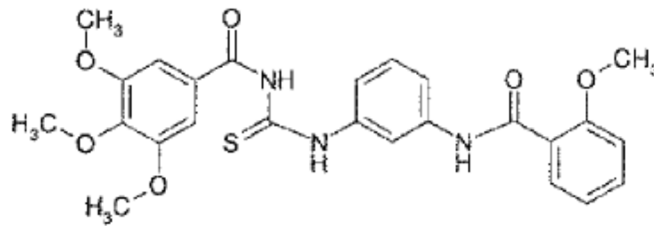
(compuesto 2);

- la N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



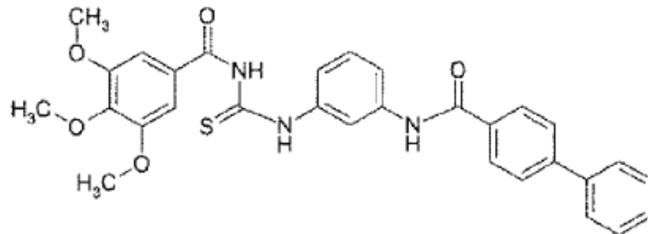
(compuesto 3);

- la N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 4);

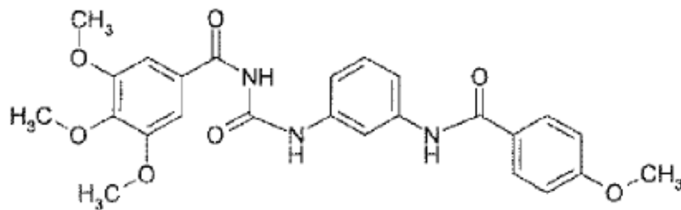
- la N-[[[3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 5);

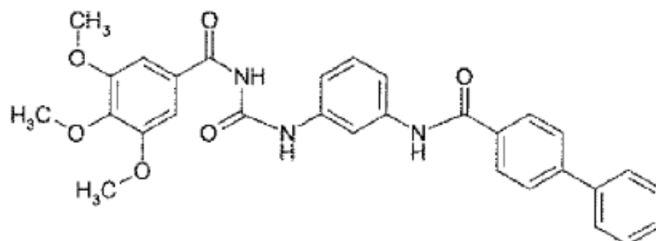
5

- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 6);

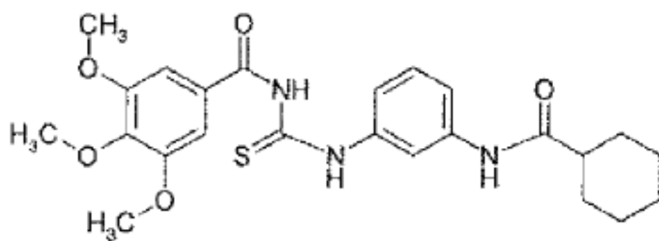
- la N-[[[3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 7);

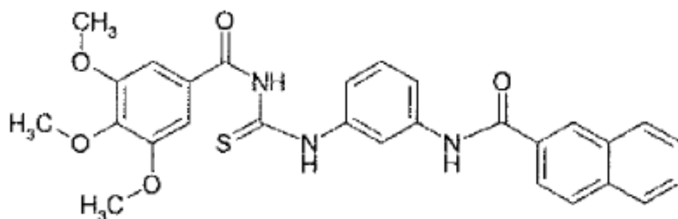
10 - la N-[[[3-(ciclohexilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:





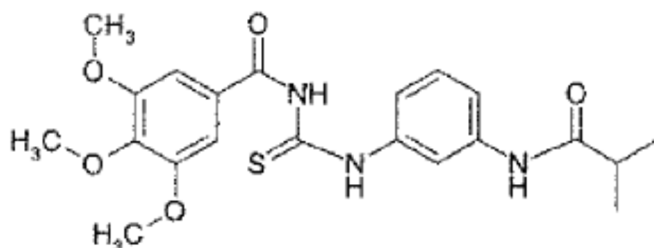
(compuesto 8);

- la N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 9);

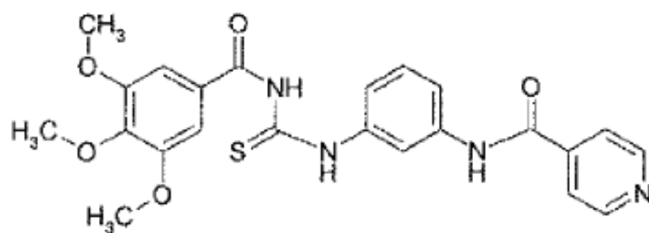
- la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 10);

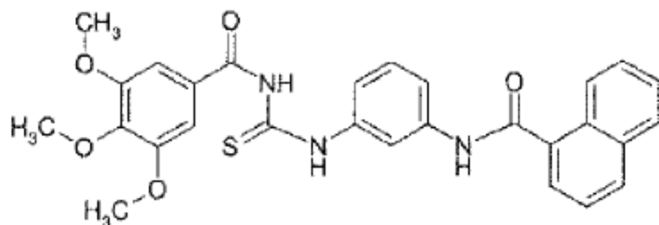
5

- la N-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



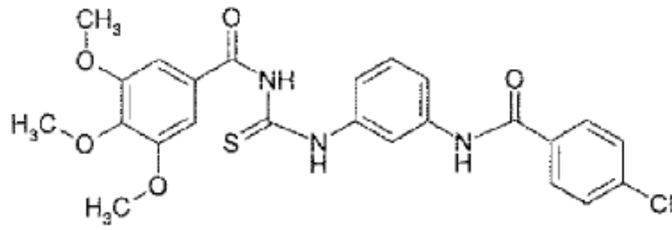
(compuesto 11);

- la N-[[[3-(1-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



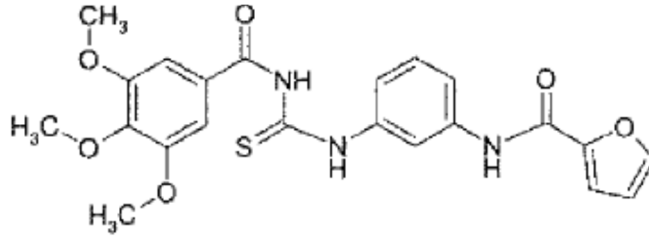
(compuesto 12);

10 - la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



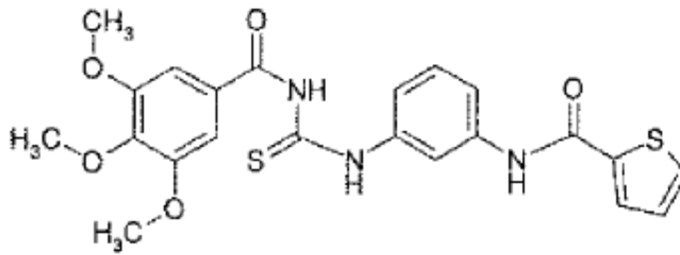
(compuesto 13);

- la N-[[[3-(2-furoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



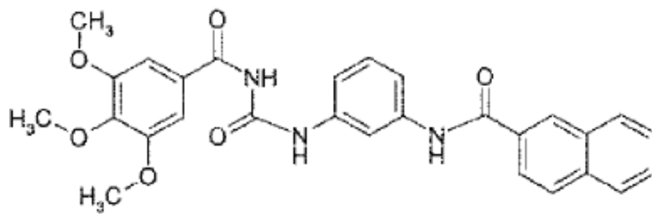
(compuesto 14);

- la N-[[[3-(2-tiemoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



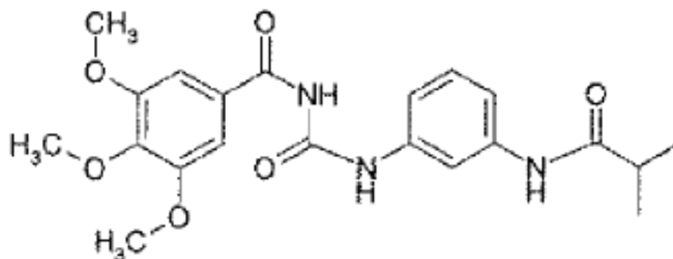
(compuesto 15);

- la N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



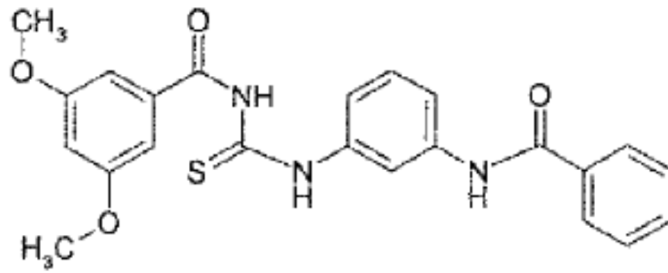
(compuesto 16);

- la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



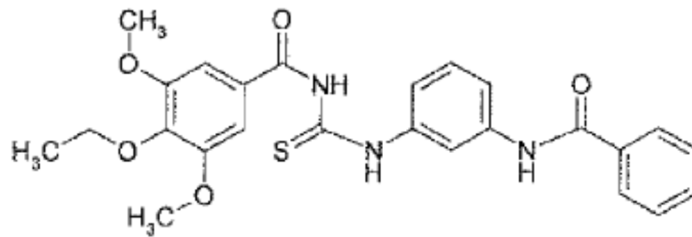
(compuesto 17);

10 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



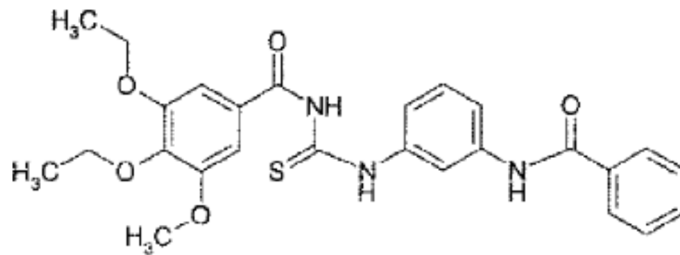
(compuesto 18);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 19);

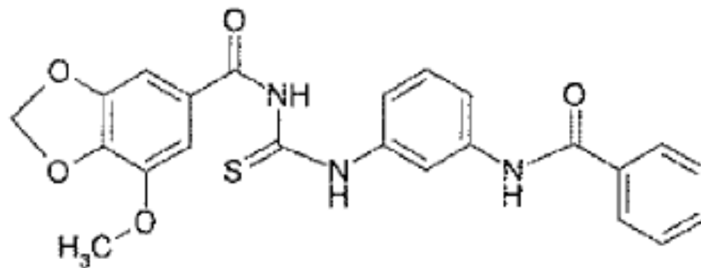
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 20);

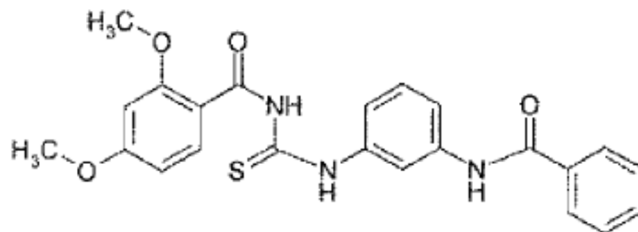
5

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 21);

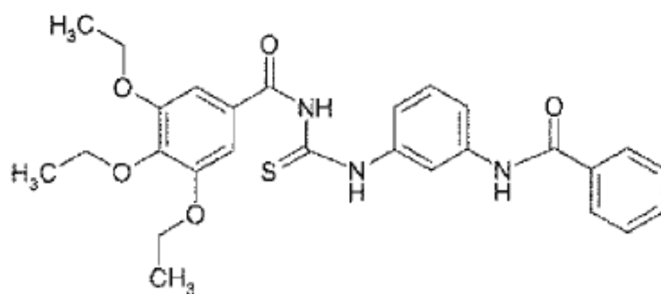
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-2,4-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 22);

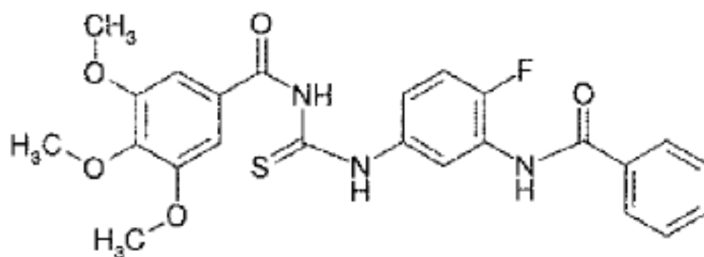
10

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



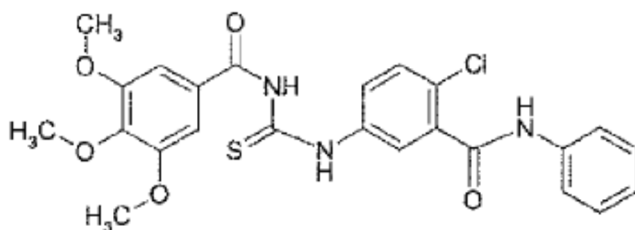
(compuesto 23);

- la N-[[[4-fluoro-3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 24);

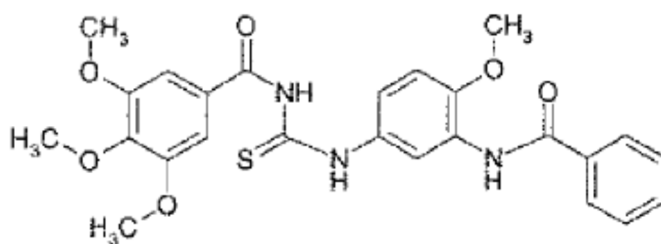
- la N-[[[4-cloro-3-(benzoylamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 25);

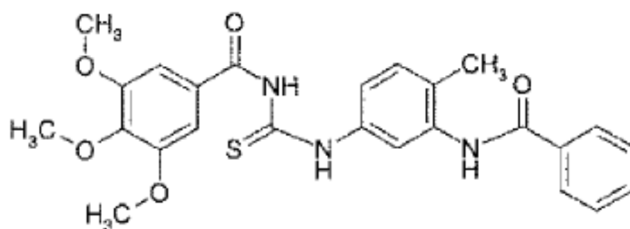
5

- la N-[[[4-metoxi-3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



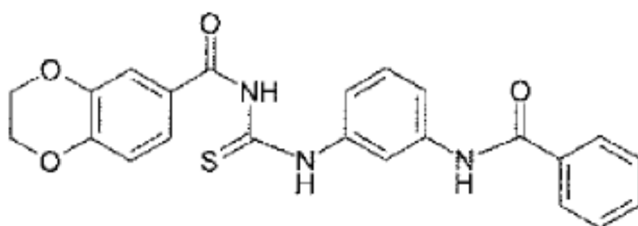
(compuesto 26);

- la N-[[[4-metil-3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



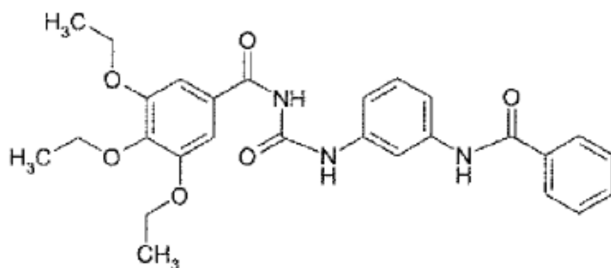
(compuesto 27);

10 - la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-etilendioxobenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



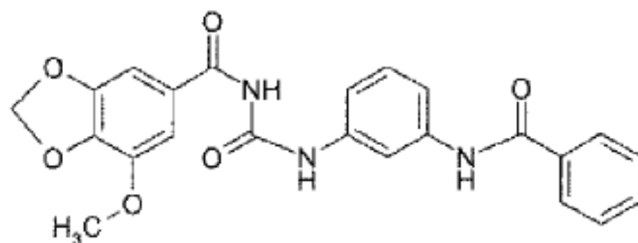
(compuesto 28);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 29);

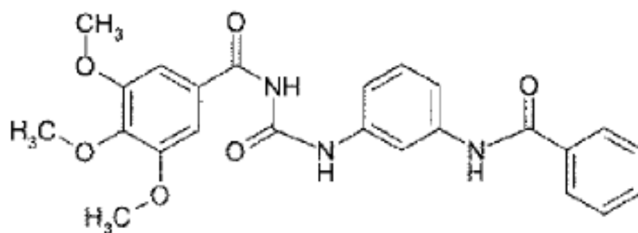
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 30);

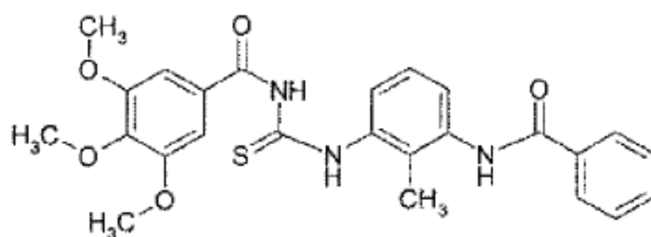
5

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



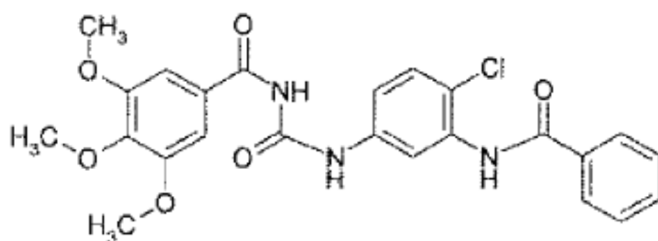
(compuesto 31);

- la N-[[[3-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



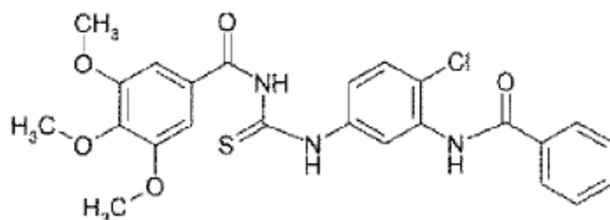
(compuesto 32);

10 - la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



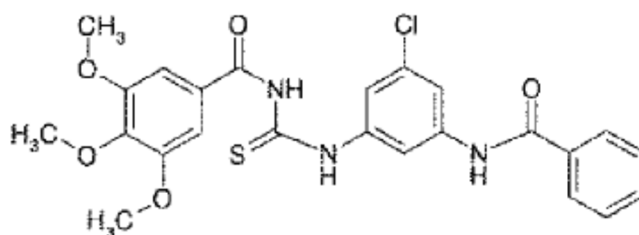
(compuesto 33);

- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 34);

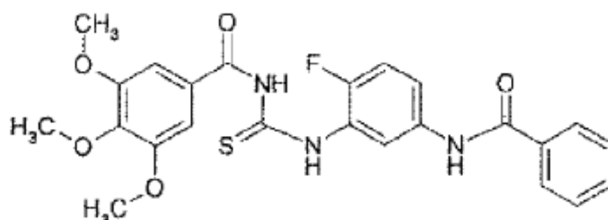
- la N-[[[5-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 35);

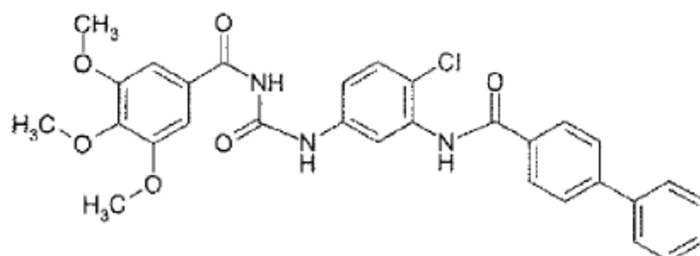
5

- la N-[[[5-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



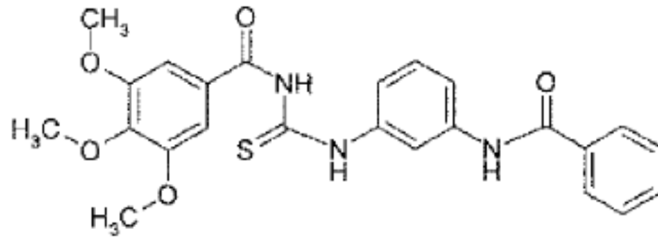
(compuesto 36);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



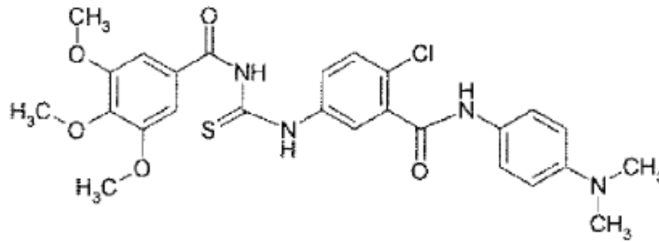
(compuesto 37);

10 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



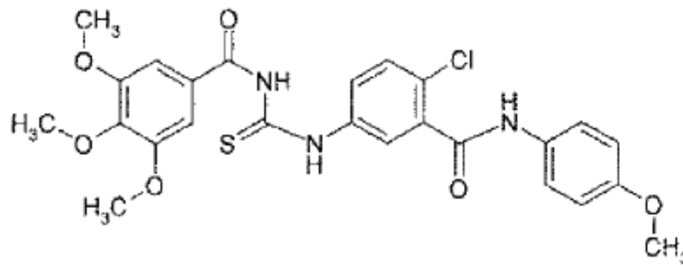
(compuesto 38);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-dimetilamino-fenilamino)carbonyl]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 39);

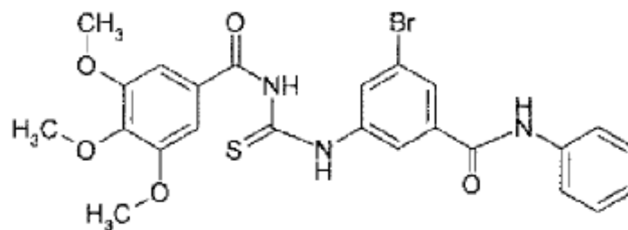
- la N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonyl]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 40);

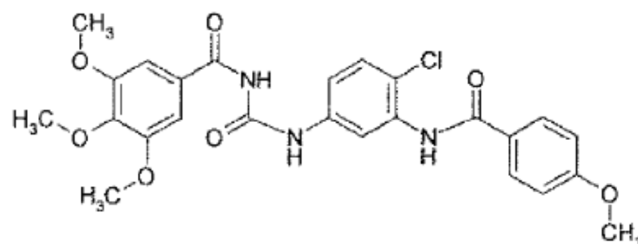
5

- la N-[[[5-bromo-3-(fenilamino)carbonyl]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



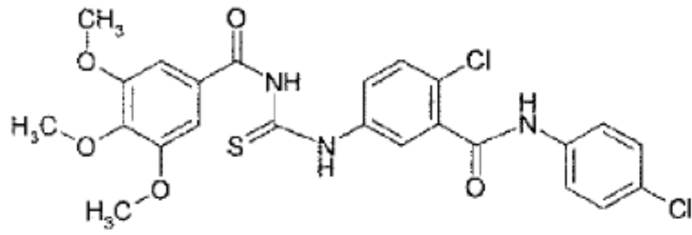
(compuesto 41);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonyl]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula siguiente:



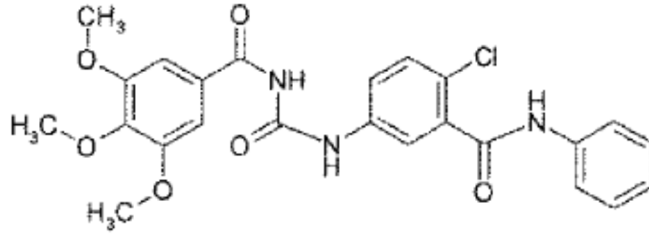
(compuesto 42);

10 - la N-[[[4-cloro-3-(4-cloro-fenilamino)carbonyl]fenilamino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



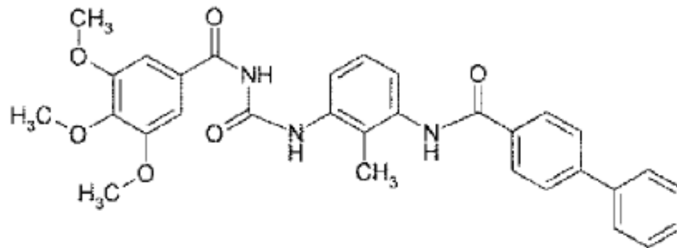
(compuesto 43);

- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonyl]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula siguiente:



(compuesto 44);

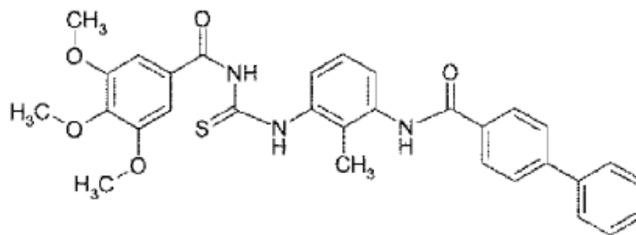
- la N-[[[2-metil-3-(benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 45);

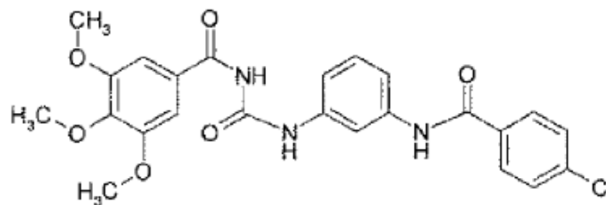
5

- la N-[[[2-metil-3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 46);

- la N-[[[3-(4-cloro-benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:

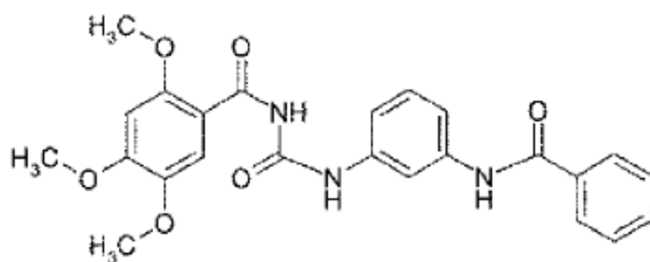


(compuesto 47);

10

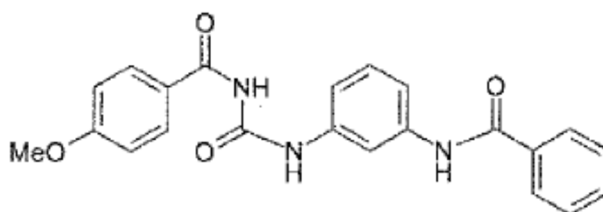
- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-2,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:





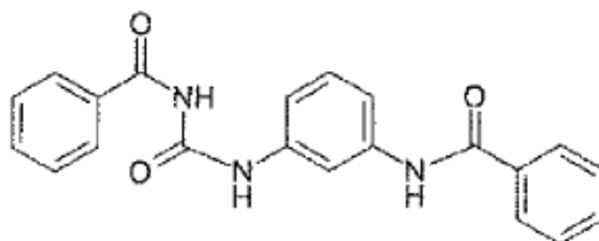
(compuesto 48);

- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-4-metoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 49);

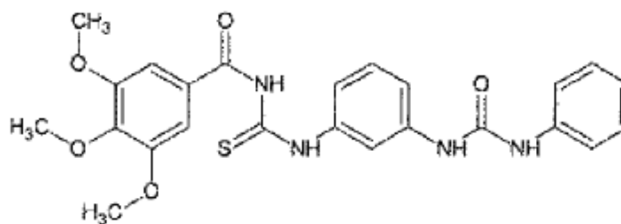
- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-benzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 50);

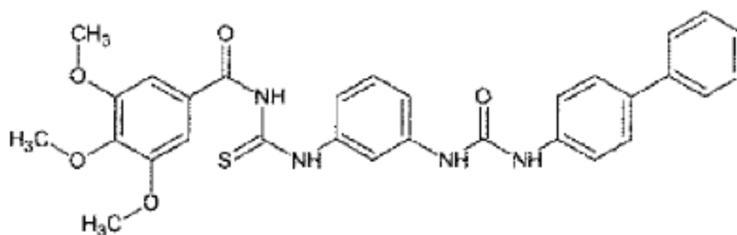
5

- la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenilcarbamoil)benzamida (I-b) de fórmula siguiente:



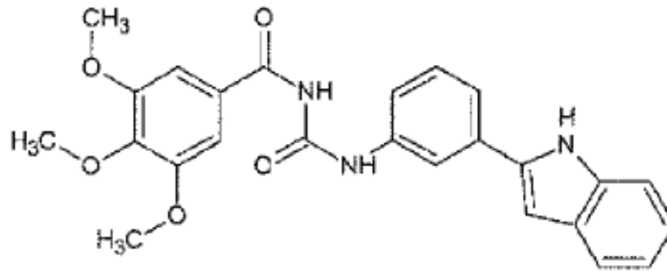
(compuesto 51);

- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula:



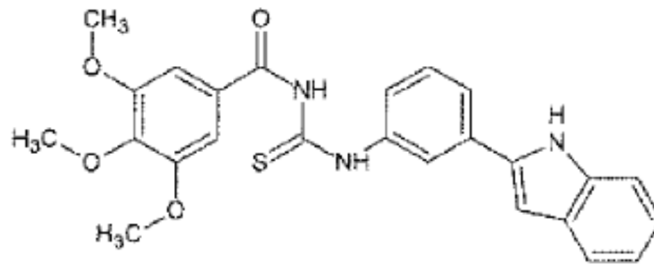
(compuesto 52);

10 - la N-(3-(1H-indol-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d') de fórmula:



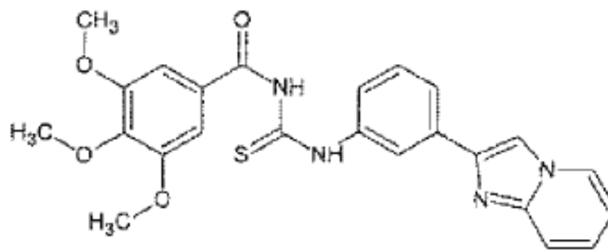
(compuesto 53);

- la *N*-(3-(1*H*-indol-2-il)fenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:



(compuesto 54);

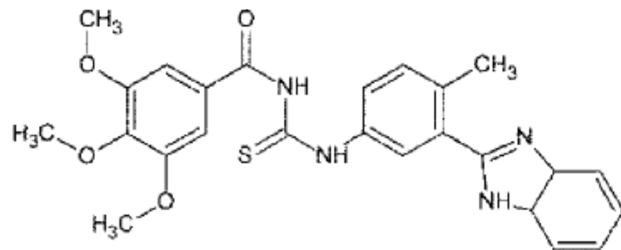
- la *N*-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:



(compuesto 55);

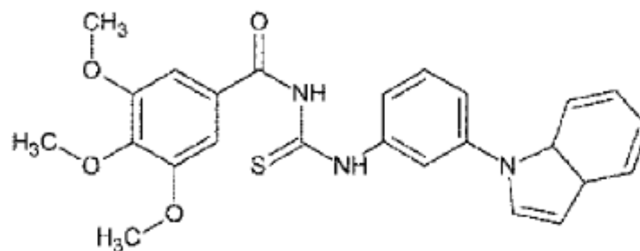
5

- la *N*-(3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-metilfenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:



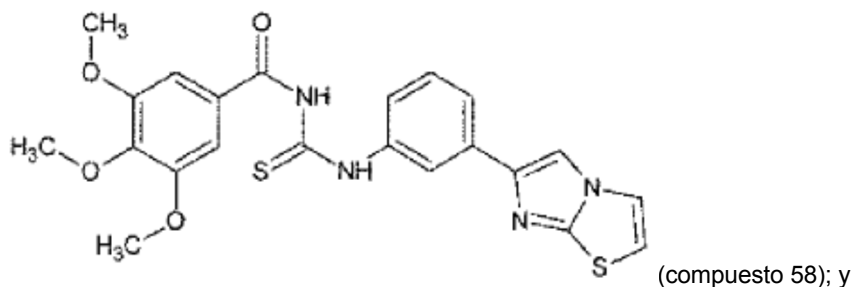
(compuesto 56);

- la *N*-(3-(1*H*-indol-1-il)fenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:

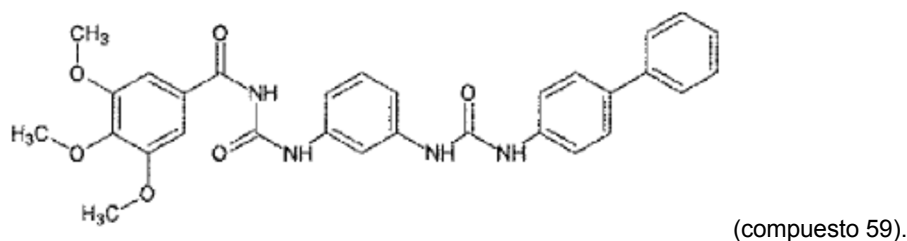


(compuesto 57);

- la N-(3-(imidazo[2, 1-b]tiazol-6-il)fenilcarbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d), de fórmula:



- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula:



- 5 Entre estos compuestos, los compuestos siguientes son particularmente preferidos en la medida en la que presentan una actividad de inhibición de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog que es superior o igual a 80% de inhibición, siendo medida dicha inhibición después de la activación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog con un compuesto activador sintético de tipo clorobenzotiofeno denominado el SAG (N° CAS: 364590-63-6) según el método descrito por Chen *et al.*, (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 14071):
- 10 - la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 1);  
 - la N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 2);  
 - la N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 3);  
 - la N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 4);  
 - la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') (compuesto 6);
- 15 - la N-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 11);  
 - la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 13);  
 - la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') (compuesto 17);  
 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 18);  
 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (I-a) (compuesto 19);
- 20 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (I-a) (compuesto 20);  
 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a) (compuesto 21);  
 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a) (compuesto 23);  
 - la N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 24);  
 - la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) (compuesto 25);
- 25 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') (compuesto 31);  
 - la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 34);  
 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) (compuesto 38);  
 - la N-[[[4-cloro-3-(4-dimetilamino-fenilamino)carbonil]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) (compuesto 39);  
 - la N-[[[4-cloro-3-(4-cloro-fenilamino)carbonil]fenilamino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) (compuesto 43);

- la N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') (compuesto 45);
- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') (compuesto 47);
- la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenilcarbamoil)benzamida (I-b) (compuesto 51);
- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) (compuesto 52);
- 5 - la N-(3-(1*H*-indol-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d') (compuesto 53);
- la N-(3-(1*H*-indol-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) (compuesto 54);
- la N-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) (compuesto 55);
- la N-(3-(1*H*-indol-1-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 57);
- la N-(3-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) (compuesto 58); y
- 10 - la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') (compuesto 59).

Los compuestos de fórmula (I) según la descripción se pueden preparar fácilmente, generalmente en tres o cuatro etapas, según procedimientos de síntesis análogos a los procedimientos clásicos conocidos por el experto en la técnica.

- 15 El esquema de síntesis general de los compuestos de fórmula (I) según la descripción, en sus cuatro variantes (I-a) o (I-a'), (I-b) o (I-b'), (I-c) o (I-c'), (I-d) o (I-d'), se puede representar según la figura 1 anexa.

Según el esquema de síntesis representado en la figura 1 anexa, en una etapa a), útil para obtener compuestos de fórmula (I-a) o (I-a'), se condensa una 3-nitroanilina comercial de fórmula (II) en la que los radicales R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados que los indicados anteriormente, con un cloruro de ácido de fórmula (III) en la que R<sub>6</sub> tiene el mismo significado que el indicado anteriormente, por ejemplo según el método de Schotten-Baumann, para obtener el compuesto amida de fórmula (IV) correspondiente. La etapa b) permite un acoplamiento entre una 3-nitroanilina comercial de fórmula (II) en la que los radicales R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados que los indicados anteriormente, con un isocianato comercial (III'), para obtener una nitro-urea de fórmula (IV') que puede llevar a los compuestos (I-b) y (I-b'). La etapa b') consiste en condensar un ácido 3-nitrobenzoico comercial de fórmula (II') con una amina de fórmula (V), en las que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen los mismos significados que los indicados anteriormente, para obtener el compuesto nitro-amida de fórmula (IV'').

20

25

También pueden utilizarse otros métodos convencionales bien conocidos por el experto en la técnica para formar una unión amida que pueden ser igualmente utilizados para realizar estas etapas a), b) y b') de condensación.

En las etapas c), c'), c'') y d), el grupo nitro de los compuestos de fórmula (IV), (IV') o (IV'') se reduce a amina para obtener respectivamente las anilinas de fórmulas (VI), (VI') o (VI''). El compuesto 3-nitroaromático (IV''') obtenido durante la etapa d) que tiene un grupo heteroarilo Z mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, y radicales R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> que tienen los mismos significados que los indicados anteriormente se obtienen según procedimientos conocidos por el experto en la técnica (Yang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1473; Burkholder *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3077; Zhang *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 5164; Aggarwal *et al.*, *Synth. Comm.* 2006, 36, 875; Rubin *et al.*, solicitud internacional PCT WO 2006/050506 a nombre de CURIS), antes de sufrir una reducción para obtener las anilinas correspondientes (VI'''). Esta etapa de reducción se puede llevar a cabo en medio reductor, por ejemplo por acción de un agente reductor tal como el dicloruro de plomo o el dicloruro de estaño, o bien también por hidrogenación, utilizando por ejemplo una activación por microondas. Otros métodos de hidrogenación también se pueden utilizar en función de la naturaleza de los sustituyentes R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> eventualmente presentes en el ciclo fenilo. A este respecto, cuando R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> representan un átomo de halógeno tal como el cloro, el bromo o el yodo, la etapa de reducción se realiza preferentemente por acción del dicloruro de estaño. En todos los demás casos, se prefiere realizar una hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C o de níquel de Raney.

30

35

40

Durante las etapas e) y f), se prepara un acilisotiocianato de fórmula (VIII) en la que los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que el indicado anteriormente para los compuestos de fórmula (I), a partir de un ácido benzoico de fórmula (VII) o de un cloruro de ácido benzoico de fórmula (VII') correspondiente, por ejemplo en un medio disolvente a reflujo (acetonitrilo o acetona) en presencia por ejemplo de fosgeno y de tiocianato de amonio. El compuesto de fórmula (VIII), un benzoilisotiocianato, así obtenido se acopla a continuación con un compuesto de fórmula (VI) o de fórmula (VI') para conducir a los compuestos de fórmula (I) correspondientes en los que X = S (aciltioureas), es decir a los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b). El mismo benzoilisotiocianato (VIII) se condensa a reflujo en un disolvente, durante las etapas g) y g'), con las anilinas (VI'') y (VI'''), para conducir a los compuestos de fórmula (I-c) y (I-d). Generalmente, los compuestos de fórmulas (I-a) y (I-b) se obtienen en forma de sólidos que a continuación se purifican de forma clásica por recristalización en un alcohol (Rasmussen, C. R. *et al. Synthesis*, 1988, 456-459).

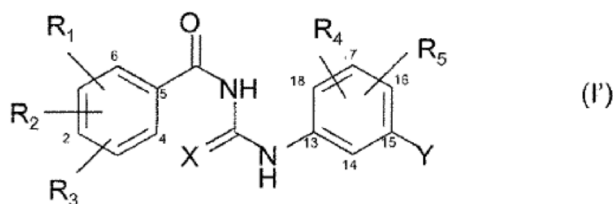
45

50

Quando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en el que  $X = O$ , se procede entonces, en una etapa h, h'), h'') o h''') respectivamente a la oxidación de un compuesto de fórmula (I-a), (I-b), (I-c) o (I-d), para obtener un compuesto de fórmula (I-a'), (I-b'), (I-c') o (I-d'). Esta etapa de oxidación se puede realizar según métodos bien conocidos por el experto en la técnica, utilizando por ejemplo, como agente oxidante de cobre (Cu(I)) en medio alcalino (Narasimhamurthy, K. A. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 27, 3911) o bien otros agentes oxidantes tales como el ácido yódico (HIO<sub>3</sub>) soportado sobre resina (Yang, G *et al.*, *Green Chemistry*, 2003, 5, 441-442). Durante la etapa de oxidación, se puede realizar una activación por irradiación con microondas para mejorar la oxidación.

Los compuestos (I-a'), (I-b'), (I-c') o (I-d') se obtienen igualmente en forma de sólidos que a continuación se pueden purificar por recristalización en un alcohol.

- 10 Otro objetivo de la descripción se refiere a derivados de aciltioureas o acilureas, nuevos como tales, cubiertos por la fórmula (I) definida anteriormente, que responden a la fórmula (I') siguiente (siendo los compuestos de fórmula (I') una subfamilia de los compuestos de fórmula (I)):



en la que:

- 15 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes e independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, alquiltio, nitrilo, un alcoxi sustituido, o un heterociclo fusionado obtenido a partir de dos de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, adyacentes, que pueden formar, junto con los átomos de carbono del ciclo fenilo al que están unidos, un heterociclo fusionado;
- 20 - X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
- Y representa un grupo heteroarilo mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub> en el que R<sub>6</sub> representa un grupo arilo no sustituido; un grupo arilo que comprende uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi o mono- o dialquilamino; un grupo heteroarilo mono- o policíclico; un radical alquilo lineal o ramificado; un grupo hidrocarbonado mono- o policíclico saturado o insaturado;
- 25 - R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes e independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoxi, alquiltio, alquilo, perfluoroalquilo, nitrilo o nitro;

entendiéndose que cuando Y representa un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub> o un grupo -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub>, X representa un átomo de azufre.

- 30 Los compuestos de fórmula (I') según la descripción presentan la propiedad de inhibir la vía de señalización de las proteínas Hedgehog y por lo tanto pueden utilizarse, como principio activo, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a los tratamientos de patologías asociadas a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog o bien en las que una inhibición de esta vía presente un interés terapéutico.

- 35 Por consiguiente, la presente descripción también tiene como objetivo los compuestos de fórmula (I') tales como se han definido anteriormente, para una utilización como medicamento, en particular:

- i) como medicamento destinado al tratamiento de los tumores asociados a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog; dichos tumores son principalmente los tumores de tejido nervioso (meduloblastomas, tumores primarios neuroectodérmicos, glioblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas), los tumores cutáneos (carcinomas basocelulares, tricoepiteliomas), los tumores de los tejidos musculares y óseos (rabdomyosarcomas, osteosarcomas) y los tumores de otros tejidos (riñón, vesícula).
- 40

ii) como medicamento destinado al tratamiento de patologías que necesitan un bloqueo de la vía Hedgehog, principalmente patologías de tipo neurodegenerativo como la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas y las enfermedades de neuronas motoras o bien otras patologías en las que el bloqueo de la vía de señalización Hedgehog podría ser beneficiosa, como la diabetes.

- 45 La posología útil variará en función de la afección que se va a tratar, de la vía y del ritmo de administración, así como de la naturaleza y del peso de la especie que se va a tratar (humana o animal), que puede variar por ejemplo de 1 mg a 2 g por día en adultos por vía oral.

Otro objetivo de la presente descripción es una composición farmacéutica, caracterizada por el hecho de que comprende, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I') tal como se ha definido anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En las composiciones farmacéuticas según la descripción, el o los compuestos de fórmula (I') se utilizan preferentemente en una cantidad que permita administrar dosis unitarias comprendida entre 1 mg y 2 g aproximadamente.

10 El experto en la técnica elegirá uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables en función de la vía de administración de la composición farmacéutica. Por supuesto, el experto en la técnica se asegurará, en esta ocasión, de que el o los excipientes utilizados sean compatibles con las propiedades intrínsecas ligadas a la composición según la presente descripción.

Además, la forma del medicamento o de la composición farmacéutica (por ejemplo, una disolución, una suspensión, una emulsión, comprimidos, cápsulas, supositorios, etc.) dependerá de la vía de administración elegida.

15 De esta forma, en el sentido de la presente descripción, el medicamento o la composición farmacéutica se puede administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral, anal, local, sistémica, intravenosa, intramuscular o mucosa, o bien utilizando un parche, o incluso en forma encapsulada en, o inmovilizada sobre, liposomas, micropartículas, microcápsulas, y análogos.

20 Se pueden citar principalmente, como ejemplos no limitativos excipientes apropiados para una administración por vía oral, el talco, la lactosa, el almidón y sus derivados, la celulosa y sus derivados, los polietilenglicoles, los polímeros de ácido acrílico, la gelatina, el estearato de magnesio, materias grasas animales, vegetales o sintéticas, los derivados de parafina, los glicoles, los estabilizantes, los conservantes, los antioxidantes, los agentes humectantes, los anti-aglomerantes, los dispersantes, los emulsionantes, los agentes modificantes del gusto, los agentes de penetración, de solubilización, etc.

25 Las técnicas de formulación y de administración de los medicamentos y composiciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica considerada aquí, el experto en la técnica podrá referirse principalmente a la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición.

Además de las disposiciones anteriores, la descripción comprende también otras disposiciones que se deducirán de los elementos que siguen, que se refieren a ejemplos de síntesis de compuestos de la descripción, a un ejemplo de realización de compuestos de la descripción, así como a los dibujos anexos en los que:

- la figura 1 ilustra el esquema de síntesis general de los compuestos de la descripción,
- 30 - la figura 2 ilustra mediante fotografías tomadas en el microscopio de fluorescencia (DMRXA2, Leica; programa informático Openlab 3.1.2, Improvision), la inhibición de la unión de la bodipiciclopamina por los compuestos 31 y 38 de la descripción, así como por la ciclopamina (Cy), un antagonista de referencia del receptor Smoothened, y
- 35 - la figura 3 representa las curvas dosis-respuesta obtenidas para los compuestos 31 y 38 de la descripción, y para la ciclopamina (Cy), sobre el enlace de la bodipiciclopamina.

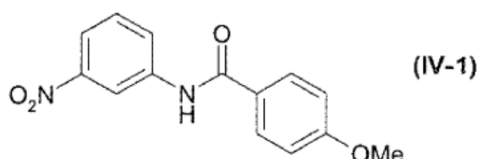
#### Ejemplo 1: Síntesis de diferentes compuestos de fórmula (I)

En estos ejemplos, las reacciones se han llevado a cabo en atmósfera de gas inerte (nitrógeno) utilizando técnicas de Schlenk (estándar). Los disolventes se han secado según métodos estándares y destilados con nitrógeno antes de utilización. Todos los reactivos se han obtenido comercialmente y se han utilizado tal cual sin purificación previa.

40 Las espectrometrías de masa (ESI+) se han registrado en un espectrómetro LC/MSD vendido con la referencia Agilent® 1100. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se han registrado en un aparato Bruker® AC200 a 200 MHz (<sup>1</sup>H) o en un aparato Bruker® AC400 a 400 MHz (<sup>1</sup>H) o a 100 MHz (<sup>13</sup>C).

#### 1) Síntesis de los intermedios de fórmula (IV)

45 Todos los intermedios de fórmula (IV) tal como se ha definido anteriormente se han sintetizado según el principio que se detalla en particular a continuación para la 4-metoxi-N-(3-nitrofenil)benzamida de la fórmula (IV-1) siguiente:



5 Se han añadido 0,88 g (1,21 ml, 8,69 mmol) de trietilamina gota a gota a una disolución de 3-nitroanilina (1 g, 7,24 mmol) en 10 ml de diclorometano (DCM) anhidro. A continuación se han añadido a la disolución resultante, gota a gota y en 5 minutos en baño de hielo, 5 ml de una disolución de cloruro de 4-metoxibenzoilo (1,48 g, 1,19 ml, 8,69 mmol) en DCM anhidro. El medio de reacción se ha mezclado a temperatura ambiente durante 150 minutos; la reacción se ha seguido por cromatografía en capa fina (CCM) utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (AcOEt) 1/2 (v/v). Después de la desaparición de la 3-nitroanilina, la disolución se ha vertido en 5 ml de ácido clorhídrico (HCl) 1N. El precipitado resultante se ha lavado con agua y se ha cristalizado con metanol. Se han obtenido así 1,45 g del compuesto de fórmula (IV-1) esperado en forma de un sólido pardo (rendimiento 74%).

10 [ES/MS] m/z 273 [M+1]<sup>+</sup>, 295 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,45 (s, 1H); 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,96 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 1,2 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,51 (t, J = 8 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H).

Los análisis obtenidos para los otros compuestos de fórmula (IV), sintetizados por analogía según el procedimiento detallado anteriormente para el compuesto (IV-1), se dan a continuación:

15 **Compuesto (IV-3): 3-metoxi-N-(3-nitrofenil)benzamida:**

Sólido pardo, rendimiento 71%.

[ES/MS] m/z 273 [M+1]<sup>+</sup>, 295 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,48 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,41-7,35 (m, 4H); 3,83 (s, 3H).

20 **Compuesto (IV-4): 2-metoxi-N-(3-nitrofenil)benzamida:**

Sólido amarillo pálido, rendimiento 75%.

[ES/MS] m/z 273 [M+1]<sup>+</sup>, 295 [M+Na]<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,46 (s, 1H); 8,27 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 1H); 8,11 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 1H); 7,94 (dd, J<sub>1</sub> = 8,8 Hz, J<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 1H); 7,54-7,47 (m, 3H); 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,08 (s, 3H).

**Compuesto (IV-13): 4-cloro-N-(3-nitrofenil)benzamida:**

Sólido amarillo, rendimiento 94%.

[ES/MS] m/z 299 [M+Na]<sup>+</sup>

30 <sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,48 (s, 1H); 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,55-7,41 (m, 4H).

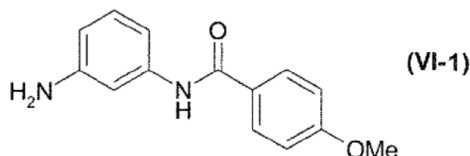
**Compuesto (IV-32): N-(2-metil-3-nitrofenil)benzamida:**

Rendimiento 70%, punto de fusión = 132°C.

<sup>1</sup>H-RMN 200 MHz (DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,49 (s, 1H); 8,20 (d, J = 8 Hz, 2H); 8,03-7,67 (m, 6H); 2,50 (s, 3H).

## 2) Síntesis de los intermedios de fórmula (VI)

35 Se han sintetizado intermedios de fórmula (VI) tal como se ha descrito anteriormente, a partir de los compuestos de fórmula (IV) correspondientes según el principio que se detalla en particular a continuación para la 4-metoxi-N-(3-aminofenil)benzamida de la fórmula (VI-1) siguiente:



40 En un tubo de microondas, se han disuelto 200 mg (0,74 mmol) de 4-metoxi-N-(3-nitrofenil)benzamida (200 mg, en 4 ml de metanol anhidro). A continuación se han añadido a la disolución así obtenida, 185 mg (2,94 mmol) de formato de amonio y 18,5 mg de Pd/C al 10% como catalizador. El medio de reacción se ha irradiado a continuación en un

horno microondas durante 4 minutos a 80°C. De esta forma se han realizado dos ciclos a una potencia de 50 W, siguiendo la reacción por CCM utilizando una mezcla de éter de petróleo/AcOEt (1/2: v/v) como eluyente.

Después de la eliminación del catalizador por filtración, y de un lavado prolongado con agua y luego con metanol, la disolución se ha evaporado a vacío. El residuo se ha recogido en una mezcla compuesta por carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se ha lavado con una disolución de cloruro de sodio saturado y se ha secado sobre sulfato de sodio Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Después de la eliminación del disolvente a vacío, se han obtenido 376 mg de la 4-metoxi-*N*-(3-nitrofenil)benzamida de fórmula (VI-1) esperada en forma de un sólido (rendimiento 75%). El producto se ha utilizado a continuación en las siguientes reacciones sin purificación suplementaria.

10 [ES/MS] m/z 243 [M+1]<sup>+</sup>, 265 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,68 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,08 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,75 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6,43 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H).

Los análisis obtenidos para los otros compuestos de fórmula (VI), sintetizados por analogía según el procedimiento detallado anteriormente para el compuesto (VI-1), se dan a continuación:

15 **Compuesto (VI-3): 3-metoxi-*N*-(3-aminofenil)benzamida:**

Sólido pardo, rendimiento 86%.

[ES/MS] m/z 243 [M+1]<sup>+</sup>, 265 [M+Na]<sup>+</sup>, 507 [2M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,68 (s, 1H); 7,40-7,35 (m, 3H); 7,29 (s, 1H); 7,12-7,04 (m, 2H); 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,46 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H).

20 **Compuesto (VI-4): 2-metoxi-*N*-(3-aminofenil)benzamida:**

Sólido pardo, rendimiento 70%.

[ES/MS] m/z 243 [M+1]<sup>+</sup>, 265 [M+Na]<sup>+</sup>, 507 [2M+Na]<sup>+</sup>

**Compuesto (VI-5): *N*-(3-aminofenil)bifenil-4-carboxamida:**

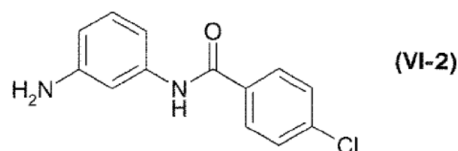
Sólido pardo, rendimiento 98%.

25 [ES/MS] m/z 289 [M+1]<sup>+</sup>, 312 [M+Na]<sup>+</sup>, 599 [2M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,70-7,60 (m, 5H); 7,48-7,33 (m, 4H); 7,12 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6,47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 1H).

### 3) Síntesis de los intermedios clorados de fórmula (VI)

30 Se han sintetizado todos los intermedios clorados de fórmula (VI) tal como se han descrito anteriormente, a partir de compuestos clorados de fórmula (IV) correspondientes, según el principio que se detalla en particular a continuación para la 4-cloro-*N*-(3-aminofenil)benzamida de la fórmula (VI-2) siguiente:



35 Se han disuelto 500 mg (1,81 mmol) de 4-cloro-*N*-(3-nitrofenil)benzamida en 50 ml de etanol anhidro. Cuando la disolución se ha completado, se han añadido 0,3 ml (3,62 mmol) de HCl concentrado y 1 g (5,43 mmol) de SnCl<sub>4</sub>. A continuación se ha calentado la mezcla de reacción a 60°C durante 5 horas, siguiendo la formación del producto esperado por CCM utilizando como eluyente una mezcla éter de petróleo/AcOEt (1/2, v/v). Cuando la reacción se ha terminado, se ha añadido al medio de reacción una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de eliminación del etanol a vacío, el medio de reacción se ha extraído con acetato de etilo. Después de filtración, las fases orgánicas se han secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se han obtenido 440 mg de compuesto de fórmula (VI-2) (rendimiento 94%), en forma de un sólido pardo. Este compuesto se ha utilizado a continuación en las siguientes etapas de síntesis sin purificación suplementaria.

40 un sólido pardo. Este compuesto se ha utilizado a continuación en las siguientes etapas de síntesis sin purificación suplementaria.

[ES/MS] m/z 247 [M+1]<sup>+</sup>, 269 [M+Na]<sup>+</sup>



El análisis obtenido para otro compuesto de fórmula (VI), sintetizado por analogía según el procedimiento detallado anteriormente para el compuesto (VI-2), se da a continuación:

**Compuesto (VI-13): 4-cloro-N-(3-aminofenil)benzamida:**

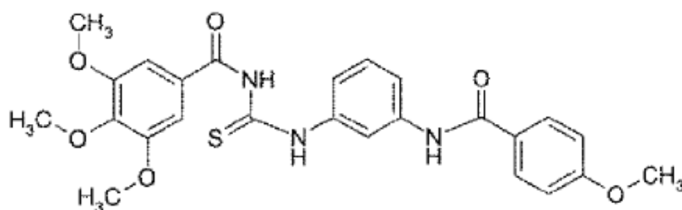
Sólido pardo, rendimiento 94%.

5 [ES/MS] m/z 247 [M+1]<sup>+</sup>, 269 [M+Na]<sup>+</sup>

**4) Síntesis de compuestos de fórmula (I-a)**

Se han sintetizado todos los compuestos de fórmula (I-a) tal como se han descrito anteriormente, a partir de compuestos de fórmula (VII') y (VI) correspondientes según el principio que se detalla en particular a continuación para un compuesto de fórmula (I-a) particular, la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida de la fórmula siguiente:

10



(compuesto 1)

Se han disuelto 125 mg (1,63 mmol) de tiocianato de amonio en 4 ml de acetona anhidra. Después de mezclar, se han añadido a continuación a esta disolución 330 mg (1,36 mmol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (compuesto de fórmula (VII')), después se ha llevado a reflujo la mezcla de reacción durante 20 minutos. Después de que la disolución se haya vuelto clara, se han añadido 314 mg (1,35 mmol) de 4-metoxi-N-(3-aminofenil)benzamida (compuesto de fórmula (VI-1)) tal como se ha preparado anteriormente, y luego se ha llevado a reflujo el medio de reacción durante 60 minutos. La reacción se ha seguido por CCM utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt (1/4: v/v). Después de la desaparición completa del compuesto de fórmula (VI-1) de partida, el medio de reacción se ha vertido en un vaso de precipitado que contiene hielo. Se ha formado un precipitado. El precipitado se ha filtrado a continuación, y luego se ha recristalizado con metanol para conducir a 357 mg del compuesto (1) esperado en forma de un sólido amarillo brillante (rendimiento de 53%).

15

20

[ES/MS] m/z 496 [M+1]<sup>+</sup>, 518 [M+Na]<sup>+</sup>, 1013 [2M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,97 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,65-7,55 (m, 1H); 7,40-7,39 (m, 2H); 7,07 (s, 2H); 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,93 (s, 9H); 3,86 (s, 3H).

25

De esta forma se han sintetizado otros compuestos de fórmula (I-a) a partir de los intermedios correspondientes:

**Compuesto (2): N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida:**

Sólido amarillo brillante, rendimiento 70%.

[ES/MS] m/z 501 [M+1]<sup>+</sup>, 521 [M+Na]<sup>+</sup>, 1022 [2M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,96 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,47-7,40 (m, 5H); 7,06 (s, 2H); 3,93 (s, 9H).

30

**Compuesto (3): N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida:**

Sólido amarillo pálido, rendimiento 70 %.

[ES/MS] m/z 496 [M+1]<sup>+</sup>, 518 [M+Na]<sup>+</sup>, 1013 [2M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,00 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,59 (bd, 1H); 7,43-7,37 (m, 5H); 7,07 (s, 3H); 3,93 (s, 9H); 3,86 (s, 3H).

35

**Compuesto (4): N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida:**

Sólido pardo, rendimiento 71%.

[ES/MS] m/z 496 [M+1]<sup>+</sup>, 518 [M+Na]<sup>+</sup>, 1013 [2M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,88 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,49-7,40 (m, 2H); 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,13-7,02 (m, 4H); 4,06 (s, 3H); 3,93 (s, 9H).

**Compuesto (13): N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida:**

Sólido blanco, rendimiento 70%.

5 [ES/MS] m/z 521 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,97 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,84-7,80 (m, 3H); 7,58 (bd, 1H); 7,47-7,41 (m, 4H); 7,06 (s, 2H); 3,93 (s, 9H).

Los otros compuestos de tipo (I-b), (I-c) y (I-d) se obtienen de forma análoga.

**5) Síntesis de compuestos de fórmula (I-a')**

10 Los diferentes compuestos de fórmula (I-a') se han obtenido por oxidación de los compuestos de fórmula (I-a) correspondientes.

A continuación se detalla la preparación de la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto (6)) a partir del compuesto (1).

15 Se han puesto en suspensión 100 mg (0,20 mmol) de compuesto (1), tal como se ha preparado anteriormente, en 2 ml de acetonitrilo (MeCN). Esta suspensión se ha añadido gota a gota a 2 ml de una disolución de cloruro de cobre (20 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo previamente preparado en un tubo de microondas. A continuación se han añadido a la mezcla así obtenida 80 µl (0,2 mmol) de una disolución de sosa 2,5 M.

El tubo se ha colocado a continuación en un horno de microondas y se ha sometido a dos ciclos sucesivos de irradiaciones según el siguiente régimen:

- 20
- Presión: 350 K Pa,
  - Potencia: 200 W,
  - Temperatura: 120°C,
  - Tiempo de ajuste del conjunto de los parámetros: 1 minuto,
  - Tiempo de mantenimiento de los parámetros: 6 minutos.

25 Al final de la reacción, el producto bruto obtenido se ha diluido con diclorometano, la fase orgánica (de color azul) se ha lavado con una disolución acuosa de amoníaco al 30% (v/v) hasta la desaparición del color azul en la fase acuosa. La fase orgánica se ha secado a continuación, se ha filtrado, y luego se ha evaporado a vacío para conducir a un producto bruto que se ha purificado por cromatografía ultrarrápida utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo en una proporción que va progresivamente de 95/5 a 1/1. Se han obtenido 80 mg del compuesto (6) esperado en forma de un sólido pardo, con un rendimiento del 72%.

30 [ES/MS] m/z 521 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,77 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,65-7,50 (m, 1H); 7,40-7,30 (m, 2H); 7,00 (s, 2H); 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H); 3,90 (s, 9H); 3,85 (s, 3H).

Los otros compuestos de tipo (I-b'), (I-c') e (I-d') se obtienen de forma análoga.

**35 Parámetros físicos de compuestos de fórmula (I) según la descripción:**

- **Compuesto (1):** N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):

Peso molecular (PM) = 495; [ES/MS] m/z 518 [M+Na]<sup>+</sup>; Punto de fusión (pf) = 147°C.

40 - **Compuesto (2):** N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>):

PM = 499; [ES/MS] m/z 522 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 178°C.

- **Compuesto (3):** N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):

PM = 495; [ES/MS] m/z 518 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 121°C.

- **Compuesto (4):** N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):

PM = 495; [ES/MS] m/z 518 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 137°C.

5 - **Compuesto (5):** N-[[[3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 541; [ES/MS] m/z 542 [M+H]<sup>+</sup>; 564 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 144°C.

- **Compuesto (6):** N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):

10 PM = 479; [ES/MS] m/z 502 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 167°C.

- **Compuesto (7):** N-[[[3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):

PM = 525; [ES/MS] m/z 548 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 180°C (con descomposición)

15 - **Compuesto (8):** N-[[[3-(ciclohexilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 471; [ES/MS] m/z 494 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 67°C.

- **Compuesto (9):** N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 515; [ES/MS] m/z 538 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 140°C

20 - **Compuesto (10):** N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 431; [ES/MS] m/z 454 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 102°C (con descomposición).

- **Compuesto (11):** N-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 466; [ES/MS] 467[M+H]<sup>+</sup> m/z 489 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 187°C (con descomposición)

25 - **Compuesto (12):** N-[[[3-(1-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 515; [ES/MS] m/z 538 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 139°C.

- **Compuesto (13):** N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 499; [ES/MS] m/z 522 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 151°C.

30 - **Compuesto (14):** N-[[[3-(2-furoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):

PM = 455; [ES/MS] m/z 456 [M+H]<sup>+</sup> 478 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 94°C.

- **Compuesto (15):** N-[[[3-(2-tiofenoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>):

PM = 471; [ES/MS] m/z 472[M+H]<sup>+</sup> 494 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = >150°C

(con descomposición).

35 **Compuesto (16):** N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):

PM = 499; [ES/MS] m/z 522 [M+Na]<sup>+</sup>; pf = 188°C.

- **Compuesto (17):** N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):

PM = 415; [ES/MS] m/z 438 [M+Na]<sup>+</sup>.

- **Compuesto (18):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxibenzamida (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S):  
PM = 435; [ES/MS] m/z 436 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 194°C.
- **Compuesto (19):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxametil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
5 **PM** = 479; [ES/MS] m/z 480 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 192°C.
- **Compuesto (20):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
PM = 493; [ES/MS] m/z 494 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 172°C.
- **Compuesto (21):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
10 **PM** = 449; [ES/MS] m/z 450 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 206°C.
- **Compuesto (22):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-2,4-dimetoxibenzamida (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S):  
PM = 435; [ES/MS] m/z 436 [M+1]<sup>+</sup>; pf 210°C.
- **Compuesto (23):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
15 **PM** = 507; [ES/MS] m/z 508 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 176°C.
- **Compuesto (24):** N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
PM = 483; [ES/MS] m/z 484 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 178°C.
- **Compuesto (25):** N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
20 **PM** = 499; [ES/MS] m/z 500 [M+1]<sup>+</sup>; pf 174°C.
- **Compuesto (26):** N-[[[4-metoxi-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):  
PM = 495; [ES/MS] m/z 496 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 186°C.
- **Compuesto (27):** N-[[[4-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
25 **PM** = 479; [ES/MS] m/z 480 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 190°C.
- **Compuesto (28):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-etilendioxobenzamida (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S):  
PM = 433; [ES/MS] m/z 434 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 206°C.
- **Compuesto (29):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):  
30 **PM** = 435; [ES/MS] m/z 436 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 220°C.
- **Compuesto (30):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):  
PM = 433; [ES/MS] m/z 434 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 252°C.
- **Compuesto (31):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):  
35 **PM** = 449; [ES/MS] m/z 450 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 216°C.
- **Compuesto (32):** N-[[[3-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 479; [ES/MS] m/z 480 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 207°C.

- **Compuesto (33):** N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):

PM = 483; [ES/MS] m/z 484 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 244°C.

5 - **Compuesto (34):** N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):

PM = 499; [ES/MS] m/z 500 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 174°C.

- **Compuesto (35):** N-[[[5-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S):

10 PM = 499; [ES/MS] m/z 500 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 164°C.

- **Compuesto (36):** N-[[[5-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 483; [ES/MS] m/z 484 [M+1]<sup>+</sup>; pf = 153°C.

15 - **Compuesto (37):** N-[[[4-cloro-3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):

PM = 560; [ES/MS] m/z 561 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 144°C.

- **Compuesto (38):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 465; [ES/MS] m/z 466 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 164°C.

20 - **Compuesto (39):** N-[[[4-cloro-3-(4-dimetilamino-fenilamino)carbonil]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>ClO<sub>5</sub>S):

PM = 543; [ES/MS] m/z 544 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 201°C.

- **Compuesto (40):** N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonil]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>6</sub>S):

PM = 530; [ES/MS] m/z 531 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 165°C.

25 - **Compuesto (41):** N-[[[5-bromo-3-(fenilamino)carbonil]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 544; [ES/MS] m/z 545 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 196°C.

**Compuesto (42):** N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonil]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>7</sub>):

PM = 513; [ES/MS] m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 135°C.

30 - **Compuesto (43):** N-[[[4-cloro-3-(4-cloro-fenilamino)carbonil]fenilamino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 534; [ES/MS] m/z 535 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 188°C.

- **Compuesto (44):** N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):

PM = 483; [ES/MS] m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 160°C.

35 - **Compuesto (45):** N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):

PM = 539; [ES/MS] m/z 540 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 181°C.

- **Compuesto (46):** N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):

PM = 555; [ES/MS] m/z 556 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 181°C.

- **Compuesto (47):** la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S):  
PM = 539; [ES/MS] m/z 540 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 156°C.
- **Compuesto (48):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-2,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>):  
PM = 449; [ES/MS] m/z 550 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 192°C.
- 5 - **Compuesto (49):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-4-metoxibenzamida (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>):  
PM = 389; [ES/MS] m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 264°C.
- **Compuesto (50):** N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-benzamida (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>):  
PM = 359; [ES/MS] m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 244°C.
- **Compuesto (51):** 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenilcarbamoil)benzamida (C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>):  
10 PM 556; [ES/MS] m/z 557 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 220°C.
- **Compuesto (52):** N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S):  
PM 480; [ES/MS] m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 250°C.
- **Compuesto (53):** N-(3-(1*H*-indol-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>):  
PM 445; [ES/MS] m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 169°C.
- 15 - **Compuesto (54):** N-(3-(1*H*-indol-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S) :  
PM 461; [ES/MS] m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 131°C.
- **Compuesto (55):** N-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>):  
PM 462; [ES/MS] m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 136°C.
- **Compuesto (56):** N-(3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-metilfenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S):  
20 PM 476; [ES/MS] m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 187°C.
- **Compuesto (57):** N-(3-(1*H*-indol-1-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S):  
PM 461; [ES/MS] m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 131°C.
- **Compuesto (58):** N-(3-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>):  
25 PM 468; [ES/MS] m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 133°C.
- **Compuesto (59):** N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida  
PM 525; [ES/MS] m/z 526 [M+H]<sup>+</sup>; pf = 183°C.

### 30 **Ejemplo 2: Evidencia del efecto inhibidor de los compuestos de fórmula (I) en la vía de señalización de las proteínas Hedgehog**

El efecto de los compuestos de fórmula (I) según la descripción sobre la inhibición de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog se ha determinado por análisis de la diferenciación de la línea de células fibroblásticas pluripotentes C3H10T1/2 después de la activación de esta vía en estas células mediante un activador sintético: el SAG.

#### 35 **1) Material y métodos**

Los compuestos de fórmula (I) que se van a ensayar se han disuelto en sulfóxido de dimetilo hasta una concentración de 10mM, y luego se han almacenado a una temperatura de -20°C hasta su utilización.

La línea de células fibroblásticas pluripotentes C3H10T1/2 (ATCC) se ha cultivado en las condiciones recomendadas por el ATCC. La activación de estas células se ha realizado utilizando 0,1  $\mu\text{M}$  de SAG según los métodos descritos por Chen *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 14071 y Frank-Kamenetsky *et al.*, *J. Biol.*, 2002, 1, 10.

5 La activación mediante el SAG provoca la diferenciación de la línea celular y les permite expresar la fosfatasa alcalina. Se ha podido medir así la actividad de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog por medio de la medida de la actividad fosfatasa alcalina.

10 Las células C3H10T1/2 se han sembrado sobre placas de 96 pozos con una densidad de  $5 \cdot 10^5$  células por pozo, 24 horas antes de la adición de los compuestos que se van a ensayar a una concentración que varía de 1nM a 30 $\mu\text{M}$  y en presencia de 0,1  $\mu\text{M}$  de SAG utilizando como medio de cultivo DMEM con un suplemento de 10% de suero de ternera fetal. Los ensayos se han realizado por cuadruplicado. A continuación se han incubado las placas durante 5-6 días a una temperatura de 37°C en atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se han lavado a continuación en un tampón fosfato frío ("Phosphate Buffer Serum": PBS) y luego se han lisado por sonicación a 4°C en 50  $\mu\text{l}$  de una disolución que contiene 0,9% de NaCl y 0,2% de Triton X-100.

15 De forma comparativa, la actividad de un inhibidor conocido de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog, el CURIS 61 414 tal como es descrito por ejemplo por Frank-Kamenetsky M. *et al.* (*J. Biol.*, 2002, 1,10) se ha ensayado en las mismas condiciones que las utilizadas para ensayar los diferentes compuestos de fórmula (I) según la descripción.

20 La medida de la actividad fosfatasa alcalina en los lisados obtenidos de esta forma se ha realizado a continuación según el método descrito por Pepinsky *et al.* (*J. Biol. Chem.*, 1998, 273,14037). Después de adición de 100  $\mu\text{l}$  de tampón de reacción (200 mM Tris-HCl; pH 10,5; 0,4 M de 2-amino-2-metilpropanol y 8 mM de MgCl<sub>2</sub>) y de 50  $\mu\text{l}$  de sustrato (4 mM de p-nitrofenilfosfato de disodio), los lisados se han incubado a 37°C durante 30-60 minutos, y luego se ha leído la densidad óptica a una longitud de onda de 415 nm.

## 2) Resultados

Los resultados se han recogido en las siguientes tablas 1 y 2 en las que:

25 - la tabla 1 presenta la inhibición de la actividad fosfatasa alcalina inducida por 10  $\mu\text{M}$  de cada uno de los compuestos ensayados. Estos resultados se expresan en porcentaje de la actividad fosfatasa alcalina inducida por acción del SAG. En esta tabla, la letra A corresponde a una inhibición superior al 80%, la letra B corresponde a una inhibición comprendida entre 20 y 80% y la letra C corresponde a una inhibición comprendida entre 5 y 20%.

30 - la tabla 2 presenta la concentración ensayada para cada uno de los compuestos que permite inhibir 50% de la actividad fosfatasa alcalina (Cl<sub>50</sub>) después de inducción mediante SAG a 0,1  $\mu\text{M}$ . En esta tabla, la letra A corresponde a una Cl<sub>50</sub> comprendida entre 0,01 y 1 $\mu\text{M}$  y la letra B corresponde a una Cl<sub>50</sub> comprendida entre 1 y 3 $\mu\text{M}$ .

TABLA 1

COMPUESTOS	% DE INHIBICIÓN
1	A
2	A
3	A
4	A
5	B
6	A
7	B
8	B
9	B
10	C
11	A
12	B
13	A
14	B
15	B
16	C

ES 2 651 272 T3

COMPUESTOS	% DE INHIBICIÓN
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	B
23	A
24	A
25	A
26	B
27	B
28	C
29	B
30	C
31	A
32	B
33	B
34	A
35	B
36	B
37	B
38	A
39	A
40	B
41	B
42	B
43	A
44	B
45	A
46	C
47	A
48	B
49	B
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	B
57	A
58	A
59	A



TABLA 2

COMPUESTOS	Cl <sub>50</sub> (μM)
Curis 61 414 (*)	A
1	B
2	B
3	B
4	B
5	A
13	A
18	B
19	A
20	A
21	B
22	B
23	A
31	A
34	A
38	A
39	B
45	A
48	B
51	B
52	A
53	A
54	A
55	A
57	B
58	B

(\*): Compuesto de referencia que forma parte de la invención

5 Estos resultados demuestran que los compuestos de fórmula (I) según la descripción son antagonistas de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog y por consiguiente son útiles para el tratamiento de las patologías que necesitan bloqueo de la vía Hedgehog como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y la diabetes.

### Ejemplo 3: Competición de unión con la bodipiciclopamina

#### 1) Materiales y métodos

10 Se siembran células HEK293 a 70.000 células por pozo sobre portamuestras de vidrio tratados con poli-D-lisina en placa de 24 pozos, y se transfectan al día siguiente con 0,25 μg de plásmido que codifica la proteína Smoothened de ratón (Masdeu C., Faure H., Coulombe J., Schoenfelder A., Mann A., Brabet I., Pin J-P, Traiffort E. y Ruat M., *Biochem Biophys Res. Commun.*, 2006, 349: 471-479), utilizando 0,7 μl de fugene6 (Roche Biochemicals). Después de 48 horas, se elimina el medio de cultivo, las células se enjuagan una vez con 1 ml de una disolución tampón de fosfato PBS (*Phosphate Buffered Saline*), y luego se fijan 20 minutos en presencia de una disolución helada de paraformaldehído (PFA) al 4%, glucosa 0,12M en una disolución tampón de fosfato PBS. Las células se enjuagan a continuación una vez y se lavan 2 veces durante 5 minutos con 1 ml de una disolución tampón de fosfato PBS con 0,5% de suero de ternera fetal (PBS-SVF). A continuación, 1 ml de bodipiciclopamina (BC) (Chen, J. K., Taipale, J., Cooper, M. K., and Beachy P.A., *Genes Dev.*, 2002, 16(21), 2743-2748), diluido a 5nM en PBS-SVF, en presencia de los compuestos 31 y 38 de la descripción, se aplica sobre células durante 2 horas a 37°C. A continuación las células se lavan 2 veces durante 5 minutos con 1 ml de PBS-SVF, y luego se ponen en presencia de 1 ml de una disolución tampón de fosfato PBS 1X. Finalmente, se montan los portamuestras sobre una lámina de vidrio en presencia de Vectashield que contiene DAPI (4',6'-diamidino-2-fenil-indol) para marcar los núcleos celulares (Vector).

## 2) Resultados

La actividad de un inhibidor conocido de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog, la ciclopamina (Cy), también se ha ensayado en las mismas condiciones que las utilizadas para los compuestos 31 y 38 de la descripción.

5 Los resultados obtenidos se representan en las figuras 2 y 3 anexas.

En la figura 2, se ha analizado la intensidad de la fluorescencia por medio del programa informático Simple PCI 6.2 (Hamamutsu Corporation), y luego se ha relacionado con la superficie de los núcleos presentes en la fotografía. Esta intensidad depende de la inhibición de la bodipiciclopamina por los compuestos analizados.

10 Se observa una competición de la unión de la bodipiciclopamina en presencia de los compuestos 31 y 38 de la descripción, así como con la ciclopamina (Cy). Las figuras 2 y 3 indican que los compuestos 31 y 38 de la descripción interactúan con el receptor Smoothened a nivel del sitio de la unión de la bodipiciclopamina.

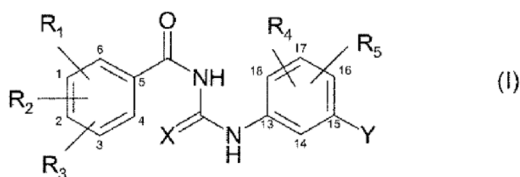
Las concentraciones inhibitoras  $CI_{50}$  medias obtenidas para los compuestos 31 y 38 de la descripción y para la Ciclopamina (Cy), son las siguientes:

- Para el compuesto 31 de la descripción:  $CI_{50} = 0,12\mu M$ ,
- 15 – Para el compuesto 38 de la descripción:  $CI_{50} = 0,5\mu M$ , y
- Para la ciclopamina (Cy):  $CI_{50} = 0,05\mu M$ ,

Estos resultados demuestran que los compuestos de la descripción son antagonistas de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog, y que actúan sobre el receptor Smoothened.

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de compuestos de la fórmula (I) siguiente:



en la que:

- 5
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes e independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, alquiltio, nitrilo, un alcoxi sustituido, o un heterociclo fusionado obtenido a partir de dos de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, adyacentes, que pueden formar, junto con los átomos de carbono del ciclo fenilo al que están unidos, un heterociclo fusionado,
- 10
- X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
  - Y representa un grupo heteroarilo mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>, - (C=O)-NH-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> representa un grupo arilo no sustituido; un grupo arilo que comprende uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi o mono- o dialquilamino; un grupo heteroarilo mono- o policíclico; un radical alquilo lineal o ramificado; un grupo hidrocarbonado mono- o policíclico saturado o insaturado;
- 15
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes e independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoxi, alquiltio, alquilo, perfluoroalquilo, nitrilo o nitro,

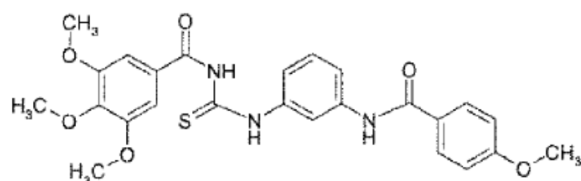
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores asociados a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog, eligiéndose dichos tumores entre los tumores del tejido nervioso (meduloblastomas, tumores primarios neuroectodérmicos, glioblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas), los tumores cutáneos (carcinomas basocelulares, tricoepiteliomas), los tumores de tejidos musculares y óseos (rabdiosarcomas, osteosarcomas) o los tumores de otros tejidos (riñón, vesícula) o patologías de tipo neurodegenerativo elegidas entre la esclerosis en placas o la enfermedad de neuronas motoras.

2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que los compuestos se eligen entre aquellos en los que, en la fórmula (I):

- 25
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical metiloxi o etiloxi,
  - X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
  - Y representa un grupo heteroarilo mono- o policíclico, sustituido o no sustituido, un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>, - (C=O)-NH-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> representa un grupo elegido entre los grupos fenilo; fenilo sustituido con un radical metoxi o dimetilamino, con un átomo de cloro, con un grupo fenilo o con un grupo bencilo; ciclohexilo, isopropilo, piridinilo, naftilo, furfurilo y tiofeno, y
  - R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo y metoxi.
- 30

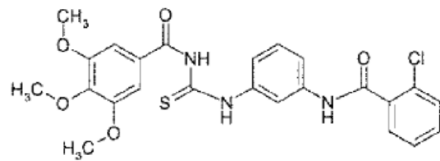
3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que los compuestos de fórmula (I) se eligen entre:

35 - la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



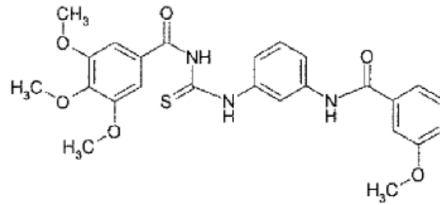
(compuesto 1);

- la N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



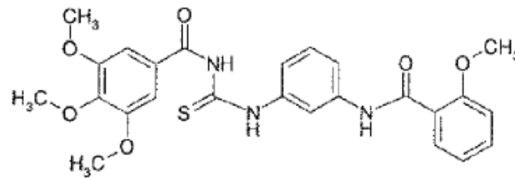
(compuesto 2);

- la N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 3);

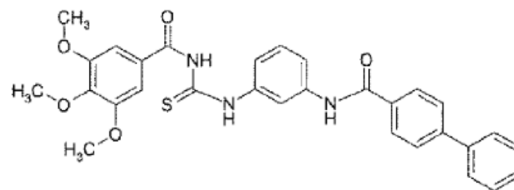
- la N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 4);

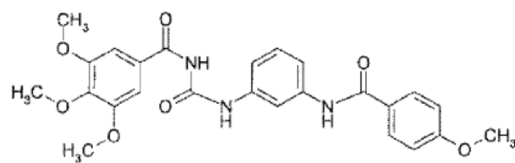
5

- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 5);

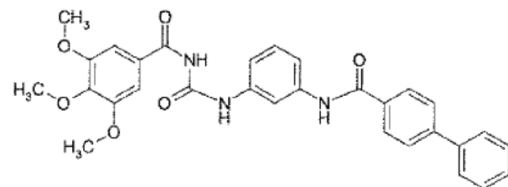
- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 6);

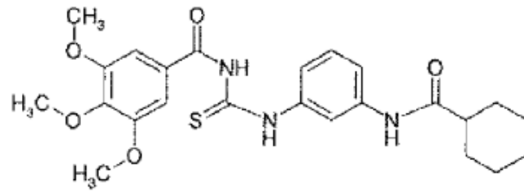
10

- la N-[[[3-(4-fenilbenzoylamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



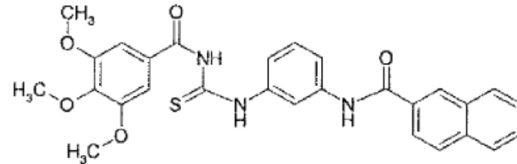
(compuesto 7);

- la N-[[[3-(ciclohexilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



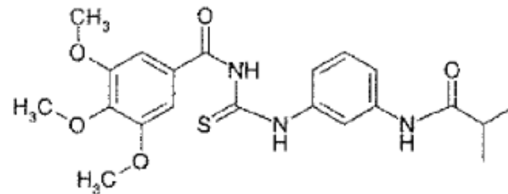
(compuesto 8);

- la N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 9);

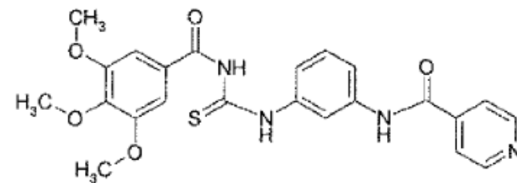
- la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 10);

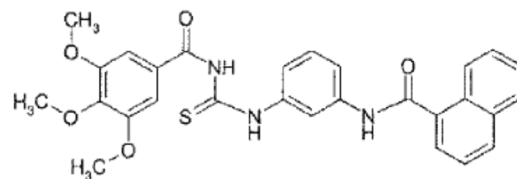
5

- la N-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 11);

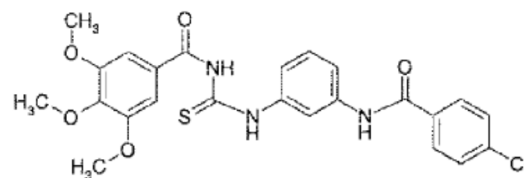
- la N-[[[3-(1-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 12);

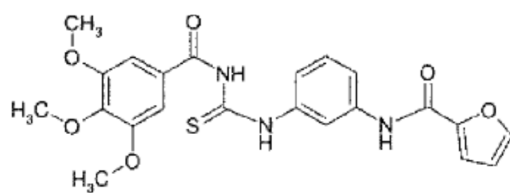
10

- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



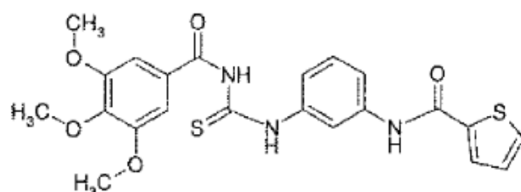
(compuesto 13);

- la N-[[[3-(2-furoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



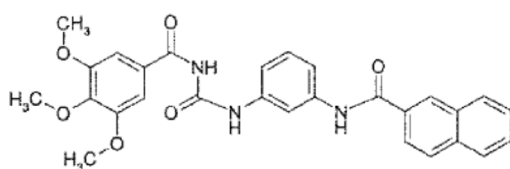
(compuesto 14);

- la N-[[[3-(2-tiemoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 15);

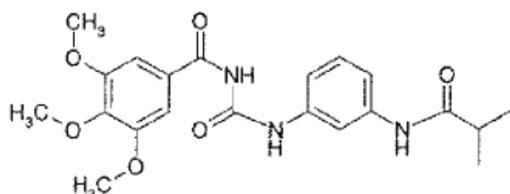
- la N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 16);

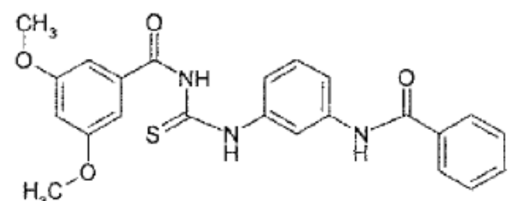
5

- la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 17);

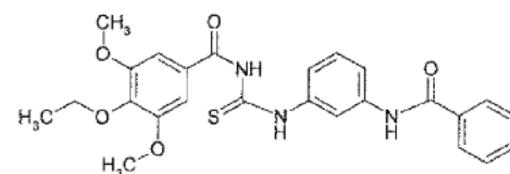
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,5-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 18);

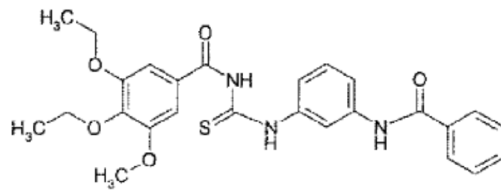
10

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



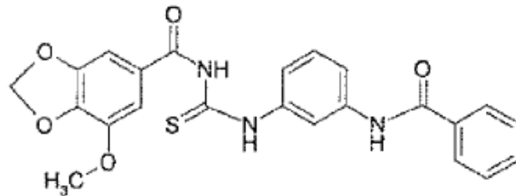
(compuesto 19);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



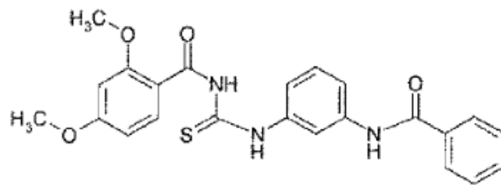
(compuesto 20);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 21);

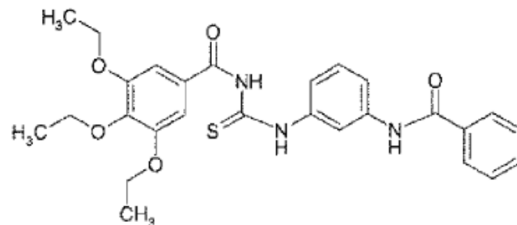
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-2,4-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 22);

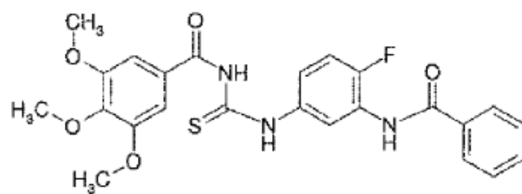
5

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 23);

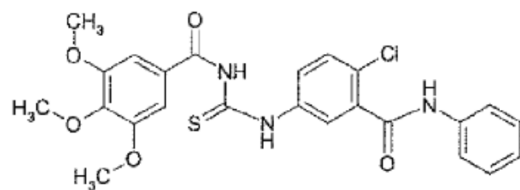
- la N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 24);

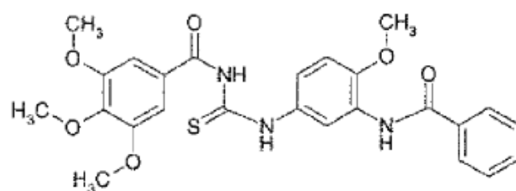
10

- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



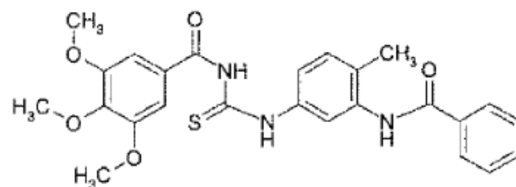
(compuesto 25);

- la N-[[[4-metoxi-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



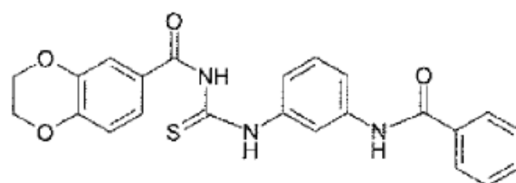
(compuesto 26);

- la N-[[[4-metil-3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 27);

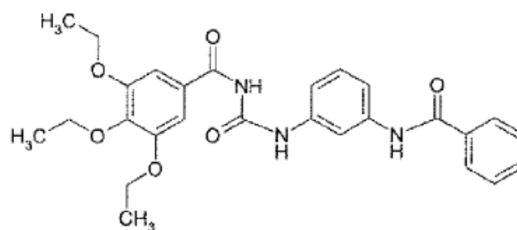
- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-etilendioxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 28);

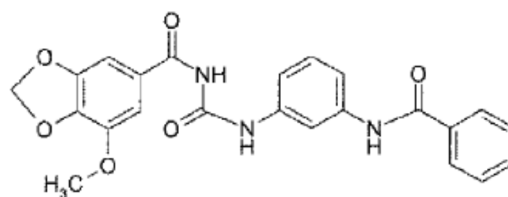
5

- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 29);

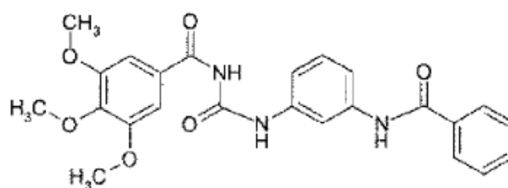
- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 30);

10

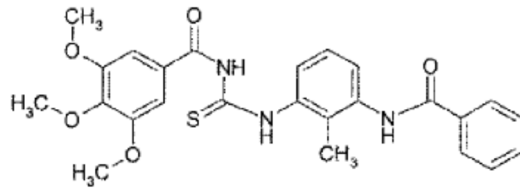
- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 31);

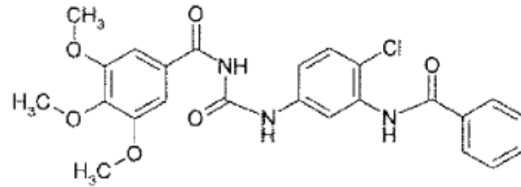
- la N-[[[3-metil-3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:





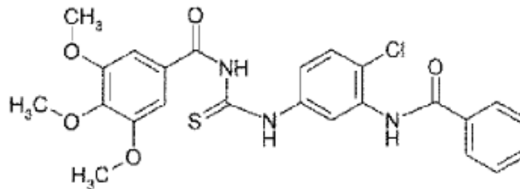
(compuesto 32);

- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 33);

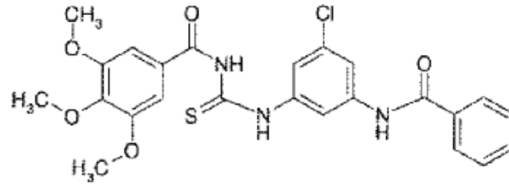
- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 34);

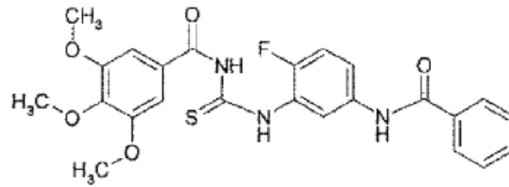
5

- la N-[[[5-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 35);

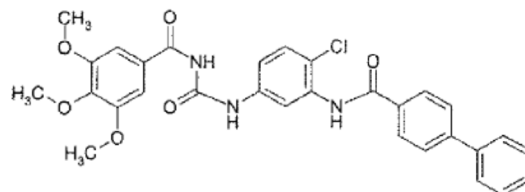
- la N-[[[5-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 36);

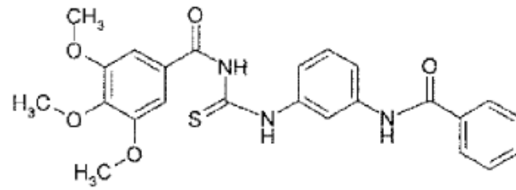
10

- la N-[[[4-cloro-3-(4-fenilbenzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



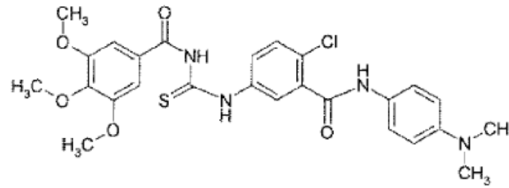
(compuesto 37);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



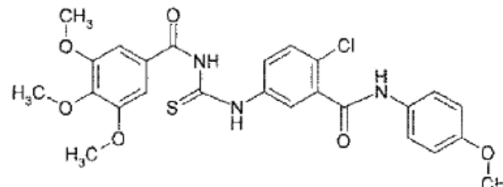
(compuesto 38);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-dimetilamino-fenilamino)carbonyl]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 39);

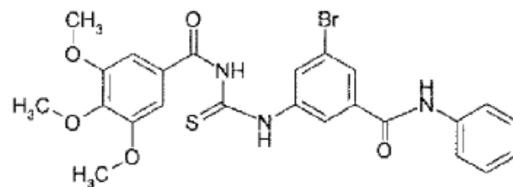
- la N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonyl]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 40);

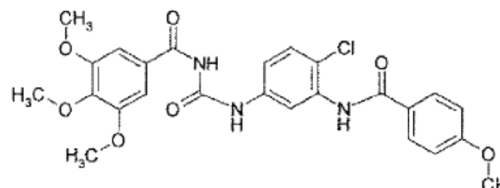
5

- la N-[[[5-bromo-3-(fenilamino)carbonyl]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



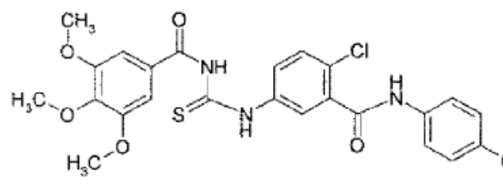
(compuesto 41);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonyl]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula siguiente:



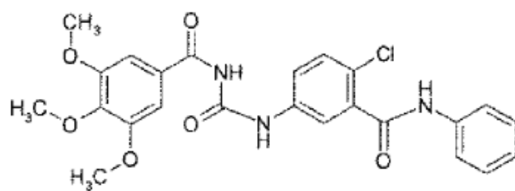
(compuesto 42);

10 - la N-[[[4-cloro-3-(4-cloro-fenilamino)]carbonyl]fenilamino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



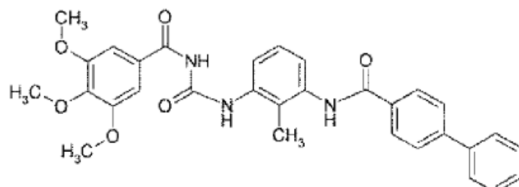
(compuesto 43);

- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonyl]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula siguiente:



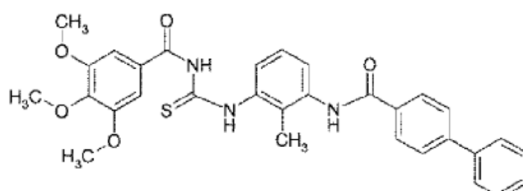
(compuesto 44);

- la N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 45);

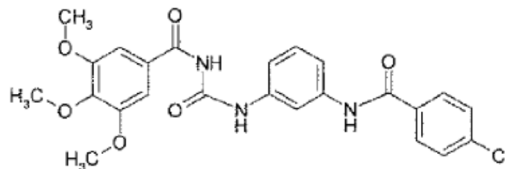
- la N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 46);

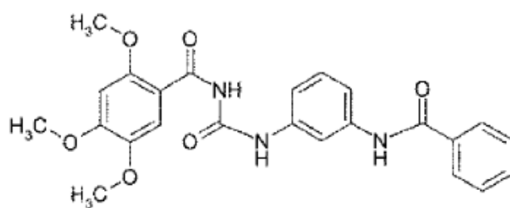
5

- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



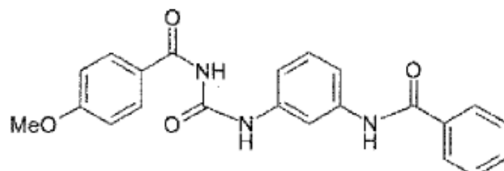
(compuesto 47);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-2,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



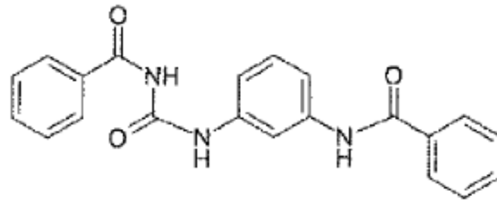
(compuesto 48);

10 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-4-metoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



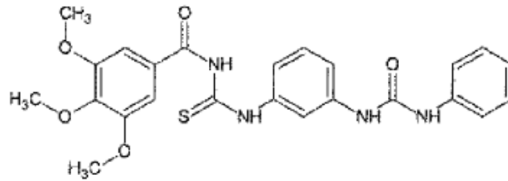
(compuesto 49);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-benzamida (I-a') de fórmula siguiente:



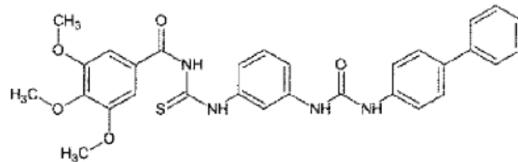
(compuesto 50);

- la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenilcarbamotioil)benzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 51);

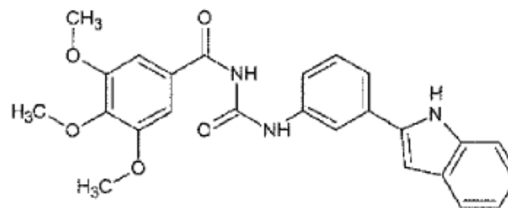
- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula:



(compuesto 52);

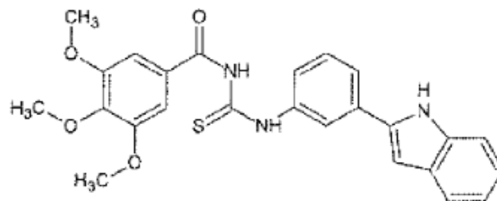
5

- la N-(3-(1H-indol-2-il)fenilcarbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d') de fórmula:



(compuesto 53);

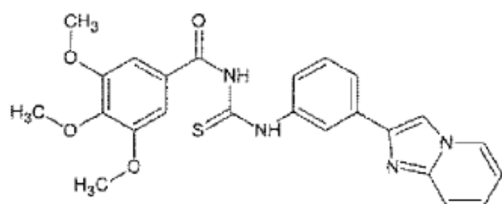
- la N-(3-(1H-indol-2-il)fenilcarbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:



(compuesto 54);

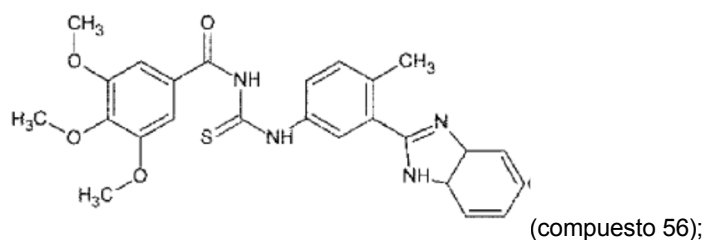
10

- la N-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenilcarbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:

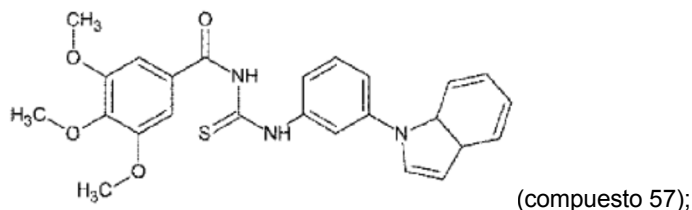


(compuesto 55);

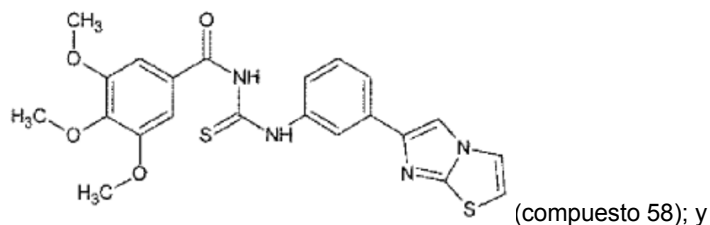
- la N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metilfenilcarbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:



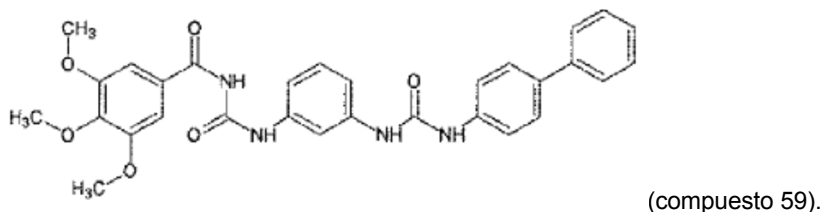
- la *N*-(3-(1*H*-indol-1-il)fenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) de fórmula:



- la *N*-(3-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)fenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d), de fórmula:



- la *N*-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula:

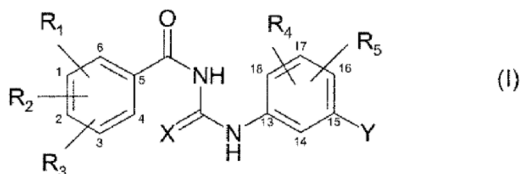


4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que los compuestos de fórmula (I) se eligen entre:

- 10 - la *N*-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 1);  
 - la *N*-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 2);  
 - la *N*-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 3);  
 - la *N*-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 4);  
 - la *N*-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 6);
- 15 la *N*-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 11);  
 - la *N*-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxi benzamida (compuesto 13);  
 - la *N*-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 17);  
 - la *N*-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxibenzamida (compuesto 18);  
 - la *N*-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (compuesto 19);
- 20 - la *N*-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (compuesto 20);  
 - la *N*-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (compuesto 21);  
 - la *N*-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (compuesto 23);

- la N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 24);
- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 25);
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 31);
- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 34);
- 5 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 38);
- la N-[[[4-cloro-3-(4-dimetilamino-fenilamino)carbonil]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 39);
- la N-[[[4-cloro-3-(4-cloro-fenilamino)]carbonil]fenilamino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 43);
- la N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 45);
- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 47);
- 10 - la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenilcarbamoil)benzamida (I-b) (compuesto 51);
- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) (compuesto 52);
- la N-(3-(1*H*-indol-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d') (compuesto 53);
- la N-(3-(1*H*-indol-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) (compuesto 54);
- la N-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) (compuesto 55);
- 15 - la N-(3-(1*H*-indol-1-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 57);
- la N-(3-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-il)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-d) (compuesto 58); y
- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') (compuesto 59).

5. Utilización de compuestos de la fórmula (I) siguiente:

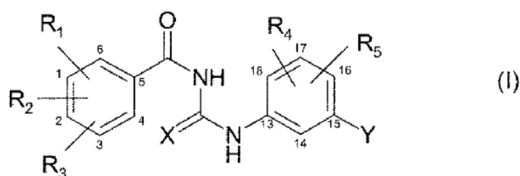


20 en la que:

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes e independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, alquiltio, nitrilo, un alcoxi sustituido, o un heterociclo fusionado obtenido a partir de dos de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, adyacentes, que pueden formar, junto con los átomos de carbono del ciclo fenilo al que están unidos, un heterociclo fusionado,
- 25 - X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
- Y representa un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>, -(C=O)-NH-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> representa un grupo arilo no sustituido; un grupo arilo que comprende uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi o mono- o dialquilamino; un grupo heteroarilo mono- o policíclico; un radical alquilo lineal o ramificado; un grupo hidrocarbonado mono- o policíclico saturado o insaturado;
- 30 - R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes e independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoxi, alquiltio, alquilo, perfluoroalquilo, nitrilo o nitro,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores asociados a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog o patologías de tipo neurodegenerativo.

35 6. Utilización de compuestos de la fórmula (I) siguiente:



en la que:

- 5
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes e independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, alquiltio, nitrilo o un alcoxi sustituido,
  - X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
  - Y representa un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>, -(C=O)-NH-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> representa un grupo arilo no sustituido; un grupo arilo que comprende uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi o mono- o dialquilamino; un grupo heteroarilo mono- o policíclico; un radical alquilo lineal o ramificado; un grupo hidrocarbonado mono- o policíclico saturado o insaturado;
  - R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes e independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoxi, alquiltio, alquilo, perfluoroalquilo o nitrilo,

10

entendiéndose que cuando Y representa un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>:

- 15
- R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> también pueden representar un grupo nitro, y
  - dos entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, adyacentes, pueden también formar, junto con los átomos de carbono del ciclo fenilo al que están unidos, un heterociclo fusionado,

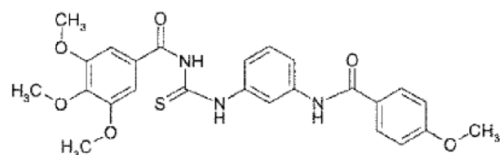
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores asociados a una hiperactivación de la vía de señalización de las proteínas Hedgehog o patologías de tipo neurodegenerativo.

20 7. Utilización según la reivindicación 5 ó 6, caracterizada por que los compuestos se eligen entre aquellos en los que, en la fórmula (I):

- 25
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical metiloxi o etiloxi,
  - X representa un átomo de azufre o de oxígeno,
  - Y representa un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub>, -(C=O)-NH-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> representa un grupo elegido entre los grupos fenilo; fenilo sustituido con un radical metoxi o dimetilamino, con un átomo de cloro, con un grupo fenilo o con un grupo bencilo; ciclohexilo, isopropilo, piridinilo, naftilo, furfurilo y tiofeno; y
  - R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo y metoxi.

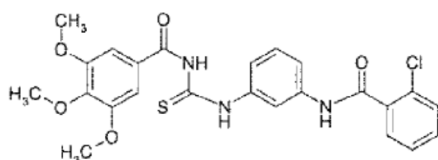
8. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada por que los compuestos de fórmula (I) se eligen entre:

30 - la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



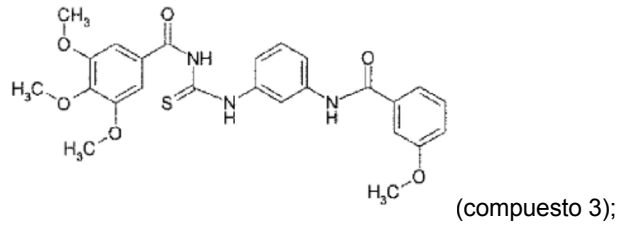
(compuesto 1);

- la N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:

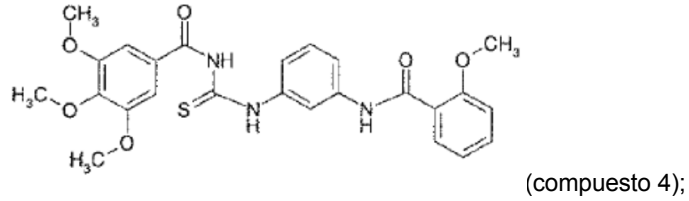


(compuesto 2);

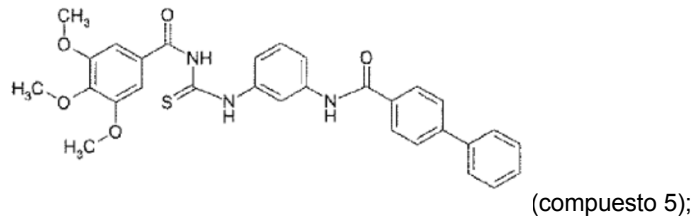
- la N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



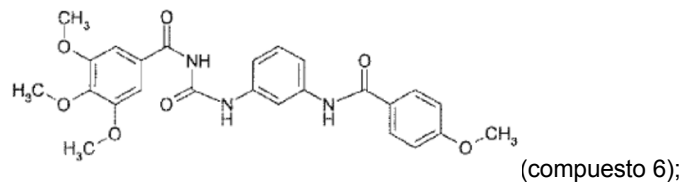
- la N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



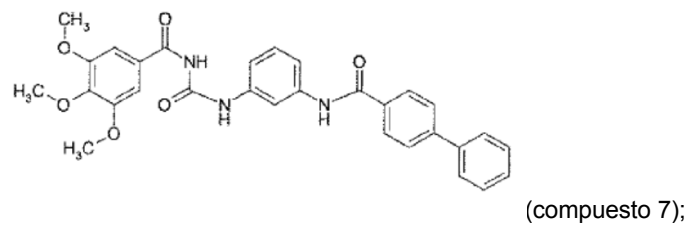
5 - la N-[[[3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:

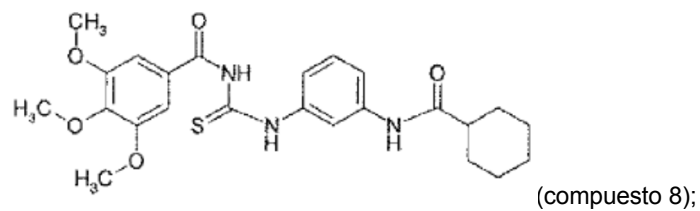


- la N-[[[3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



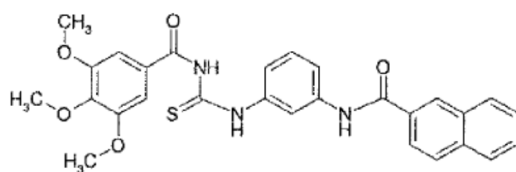
10

- la N-[[[3-(ciclohexilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



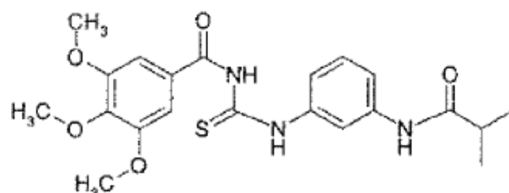
- la N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:





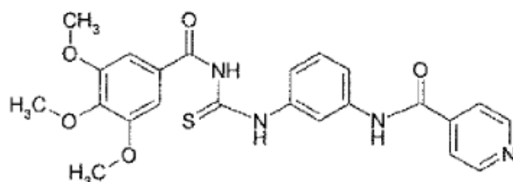
(compuesto 9);

- la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 10);

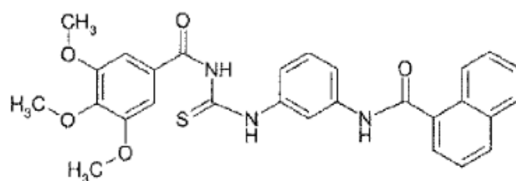
- la N-[[[3-(1-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 11);

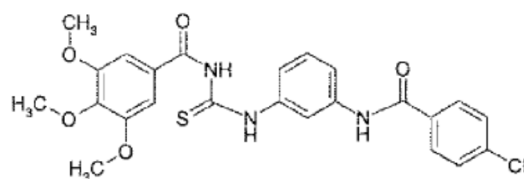
5

- la N-[[[3-(1-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



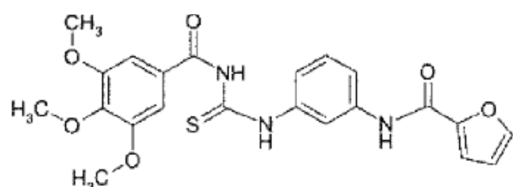
(compuesto 12);

- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



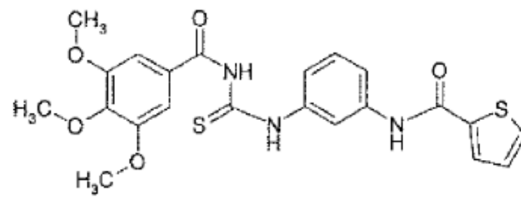
(compuesto 13);

10 - la N-[[[3-(2-furoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



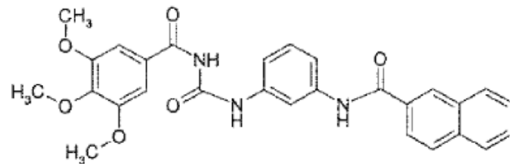
(compuesto 14);

- la N-[[[3-(2-tiofenoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



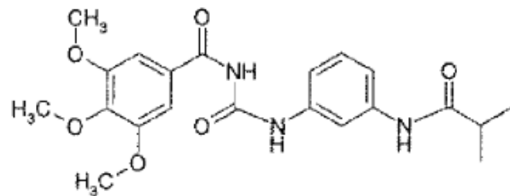
(compuesto 15);

- la N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 16);

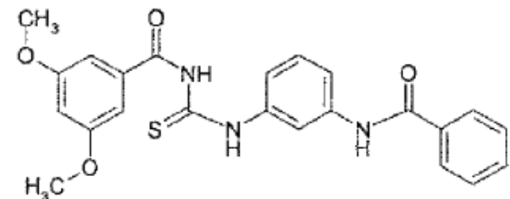
- la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 17);

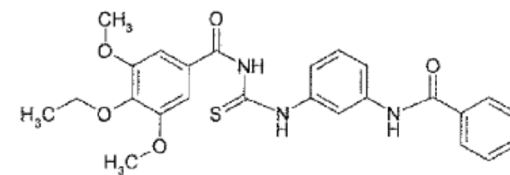
5

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 18);

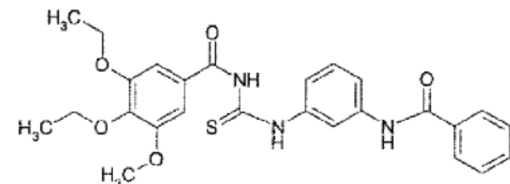
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 19);

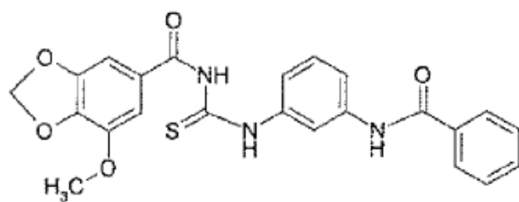
10

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



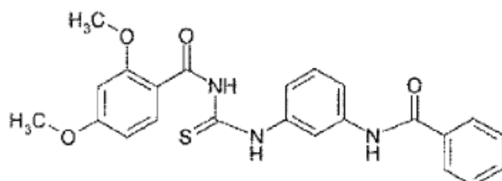
(compuesto 20);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



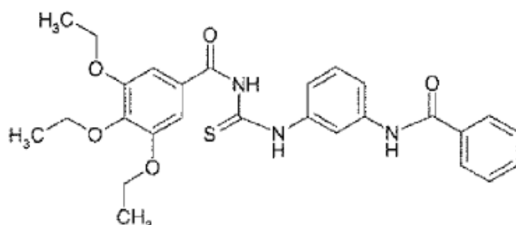
(compuesto 21);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-2,4-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 22);

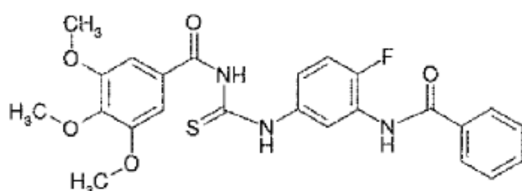
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 23);

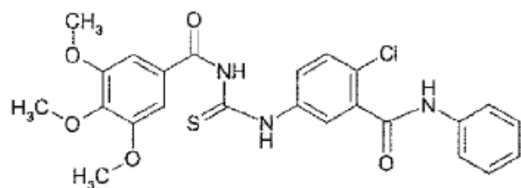
5

- la N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 24);

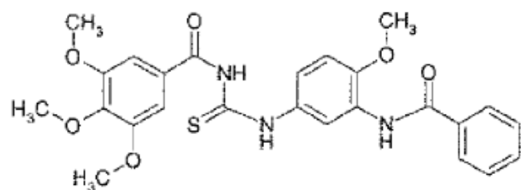
- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 25);

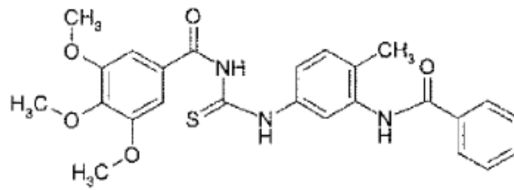
10

- la N-[[[4-metoxi-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



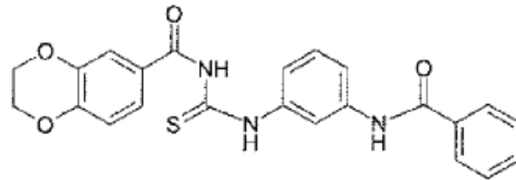
(compuesto 26);

- la N-[[[4-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



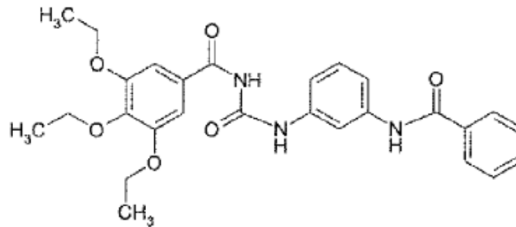
(compuesto 27);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4-etilendioxobenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 28);

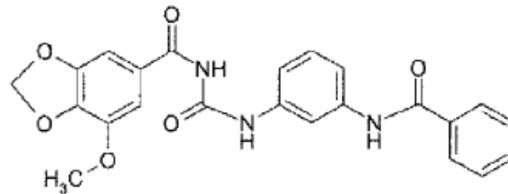
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 29);

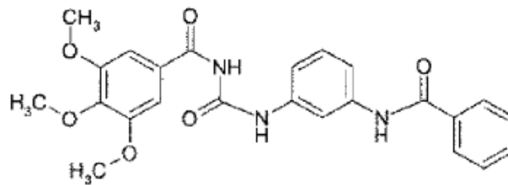
5

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 30);

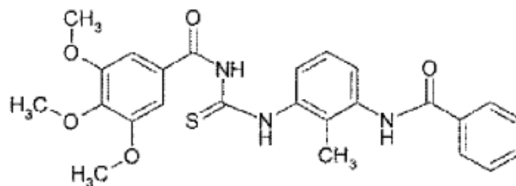
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 31);

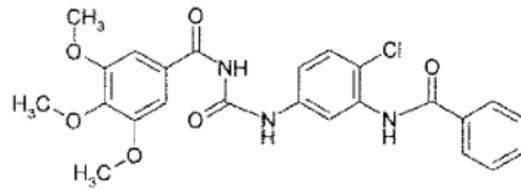
10

- la N-[[[3-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



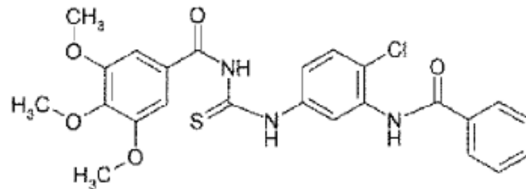
(compuesto 32);

- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



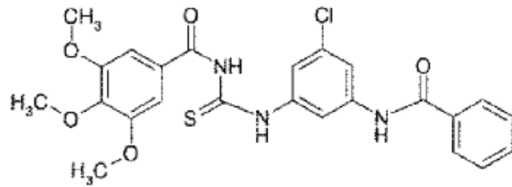
(compuesto 33);

- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 34);

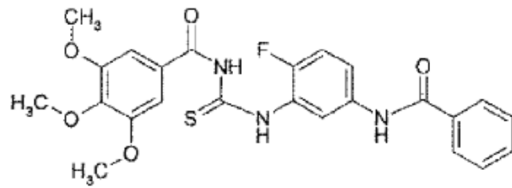
- la N-[[[5-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 35);

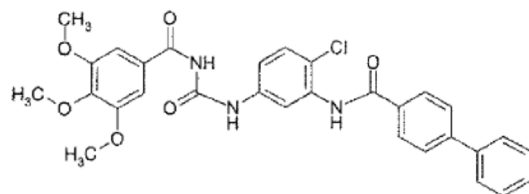
5

- la N-[[[5-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 36);

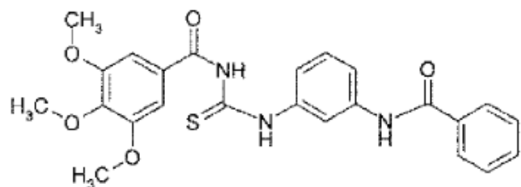
- la N-[[[4-cloro-3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]oxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 37);

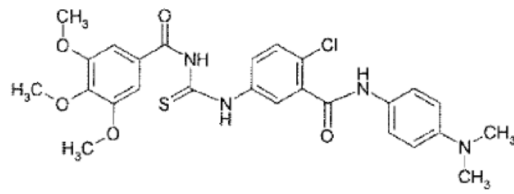
10

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



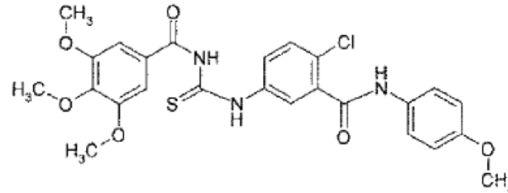
(compuesto 38);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-dimetilamino-fenilamino)carbonil]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



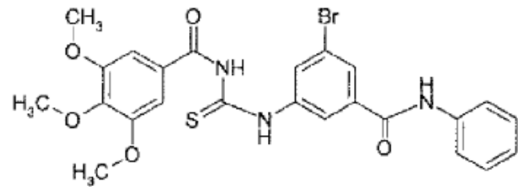
(compuesto 39);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonyl]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



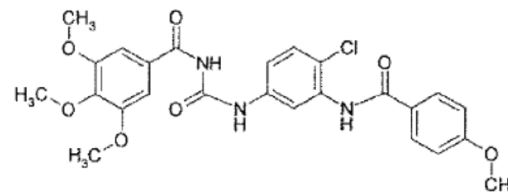
(compuesto 40);

- la N-[[[5-bromo-3-(fenilamino)carbonyl]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



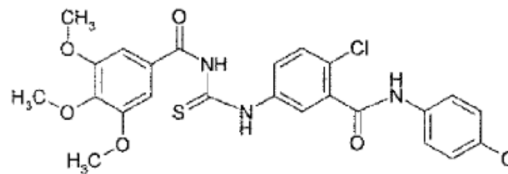
(compuesto 41);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilamino)carbonyl]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula siguiente:



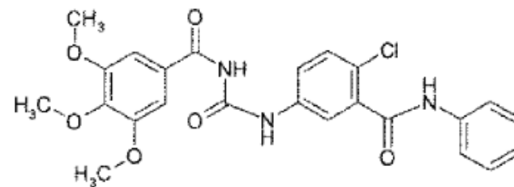
(compuesto 42);

- la N-[[[4-cloro-3-(4-cloro-fenilamino)carbonyl]fenilamino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 43);

- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonyl]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula siguiente:

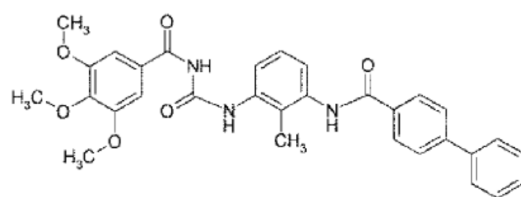


(compuesto 44);

- la N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:

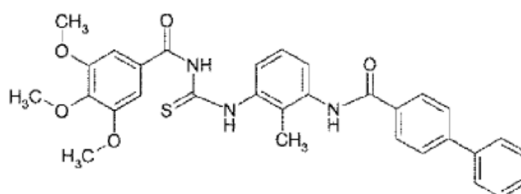
5

10



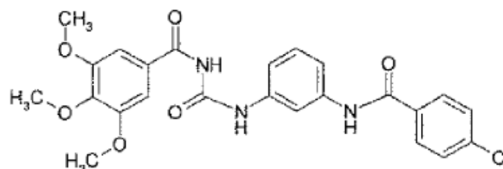
(compuesto 45);

- la N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 46);

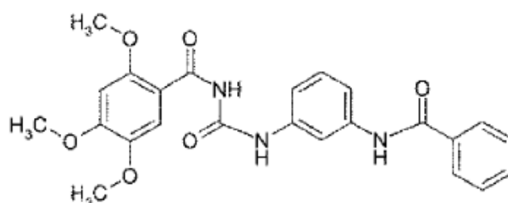
- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



(compuesto 47);

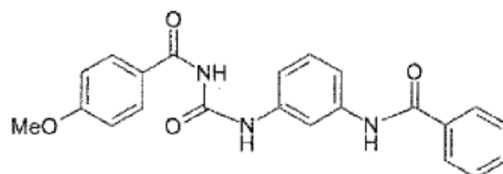
5

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-4-metoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



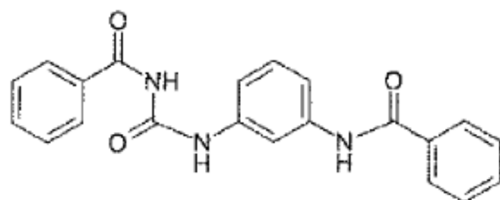
(compuesto 48);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-4-metoxibenzamida (I-a') de fórmula siguiente:



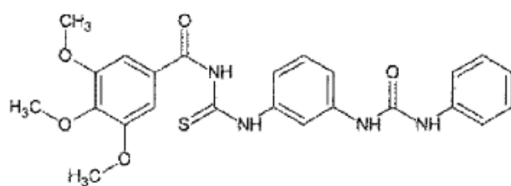
(compuesto 49);

10 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-benzamida (I-a') de fórmula siguiente:



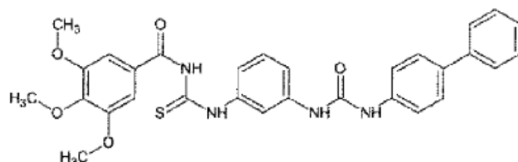
(compuesto 50);

- la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenil)carbamotioilbenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



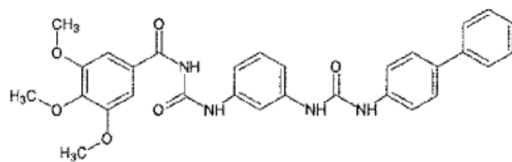
(compuesto 51);

- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula:



(compuesto 52); y

- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') de fórmula:



(compuesto 59).

5

9. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada por que los compuestos de fórmula (I) se eligen entre:

- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 1);
- la N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 2);
- 10 - la N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 3);
- la N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 4);
- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 6);
- la N-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 11);
- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 13);
- 15 - la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 17);
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxibenzamida (compuesto 18);
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (compuesto 19);
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (compuesto 20);
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (compuesto 21);
- 20 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (compuesto 23);
- la N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 24);
- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 25);
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 31);
- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 34);
- 25 - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 38);
- la N-[[[4-cloro-3-(4-dimetilamino-fenilamino)carbonil]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 39);
- la N-[[[4-cloro-3-(4-cloro-fenilamino)]carbonil]fenilamino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 43);

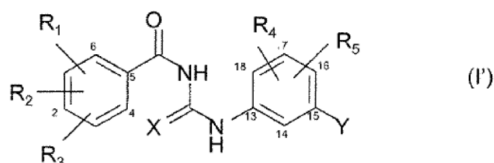


- la N-[[[2-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 45);
- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]oxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 47);
- la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenilcarbamoil)benzamida (I-b) (compuesto 51);
- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) (compuesto 52); y

5 - la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b') (compuesto 59).

10. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 9, en la que la patología de tipo neurodegenerativo es la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas o la enfermedad de neuronas motoras.

11. Compuestos de la fórmula (I'):

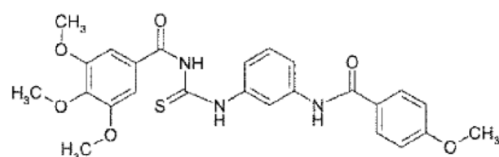


en la que:

- 5 - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes e independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, alquiltio, nitrilo, un alcoxi sustituido, o un heterociclo fusionado obtenido a partir de dos de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, adyacentes, que pueden formar, junto con los átomos de carbono del ciclo fenilo al que están unidos, un heterociclo fusionado;
- 10 - X representa un átomo de azufre,
- 15 - Y representa un grupo -NH-(C=O)-R<sub>6</sub> o -NH-(C=O)-NH-R<sub>6</sub> en el que R<sub>6</sub> representa un grupo arilo no sustituido; un grupo arilo que comprende uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi o mono- o dialquilamino; un grupo heteroarilo mono- o policíclico; un radical alquilo ramificado; un grupo hidrocarbonado mono- o policíclico saturado o insaturado;
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes e independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoxi, alquiltio, alquilo, perfluoroalquilo, nitrilo o nitro.

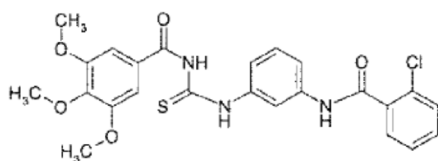
12. Compuestos según la reivindicación 11, caracterizados por que se eligen entre:

- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 1);

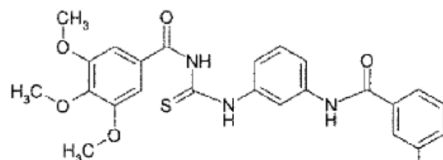
- la N-[[[3-(2-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 2);

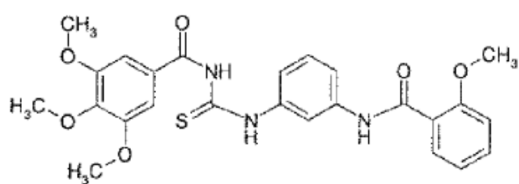
20

- la N-[[[3-(3-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



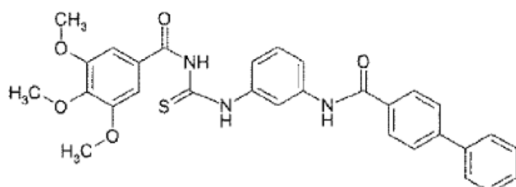
(compuesto 3);

- la N-[[[3-(2-metoxi-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



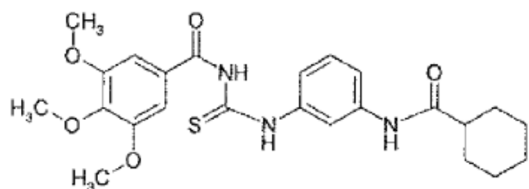
(compuesto 4);

- la N-[[[3-(4-fenil-benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 5);

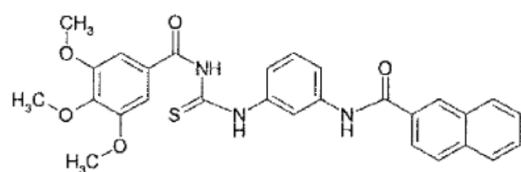
- la N-[[[3-(ciclohexilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 8);

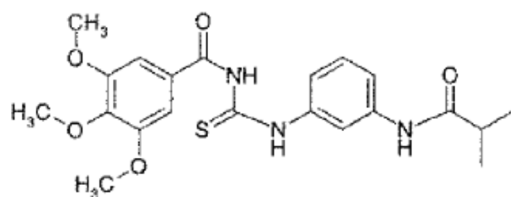
5

- la N-[[[3-(2-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 9);

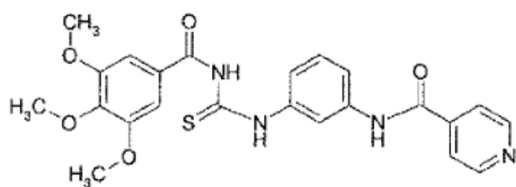
- la N-[[[3-(isopropoilcarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 10);

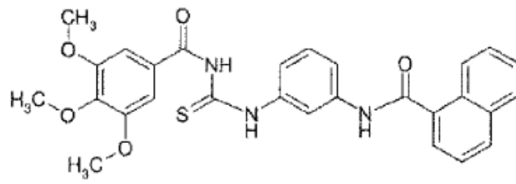
10

- la N-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



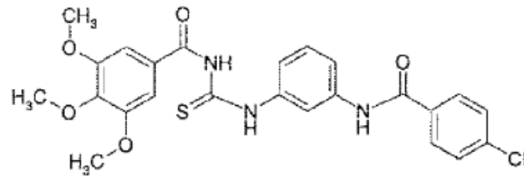
(compuesto 11);

- la N-[[[3-(1-naftoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



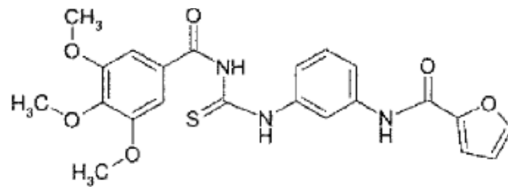
(compuesto 12);

- la N-[[[3-(4-cloro-benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 13);

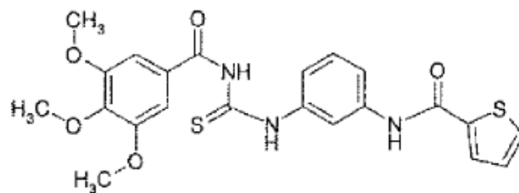
- la N-[[[3-(2-tiofenoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 14);

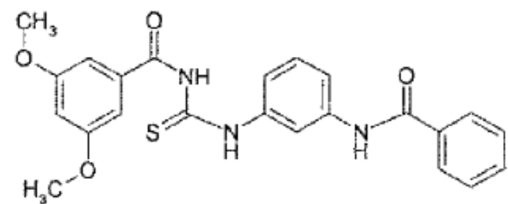
5

- la N-[[[3-(2-tiofenoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 15);

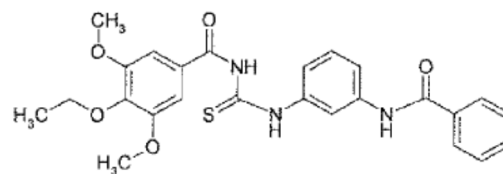
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,5-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 18);

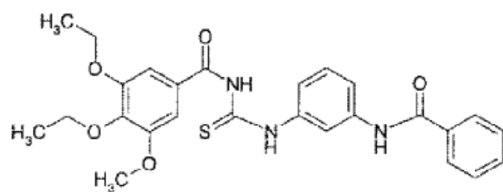
10

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



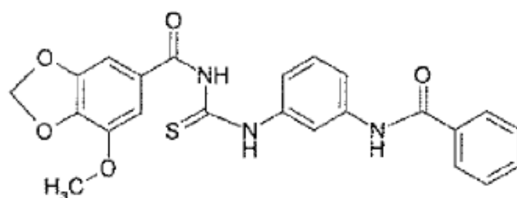
(compuesto 19);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxiometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



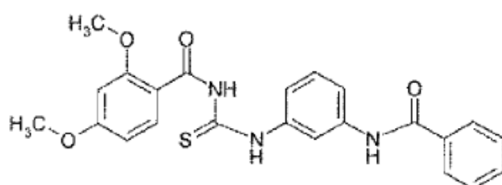
(compuesto 20);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 21);

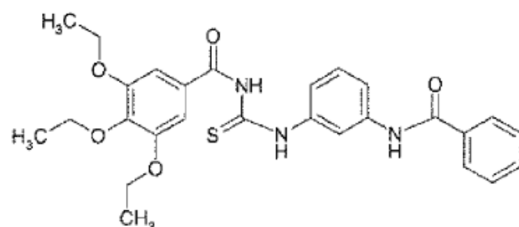
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-2,4-dimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 22);

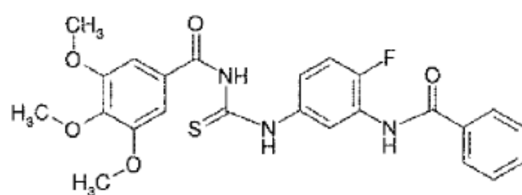
5

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 23);

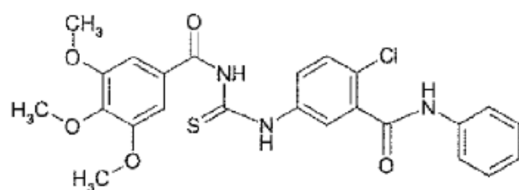
- la N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 24);

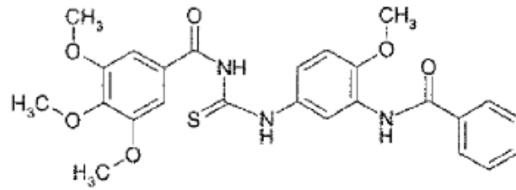
10

- la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula siguiente:



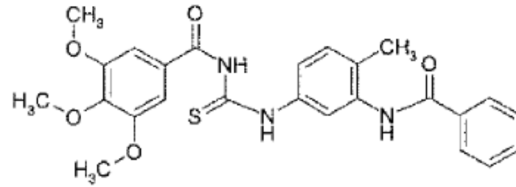
(compuesto 25);

- la N-[[[4-metoxi-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



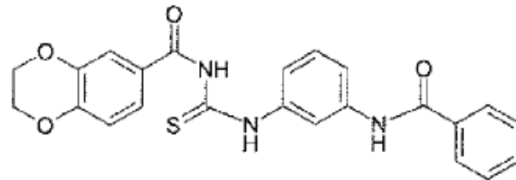
(compuesto 26);

- la N-[[[4-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 27);

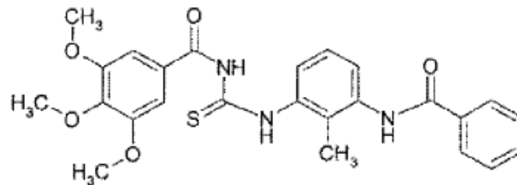
- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-etilendioxobenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 28);

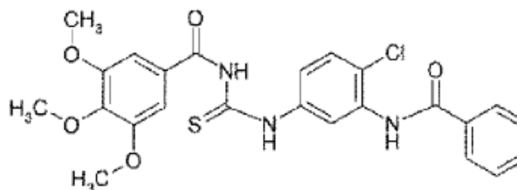
5

- la N-[[[3-metil-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 32);

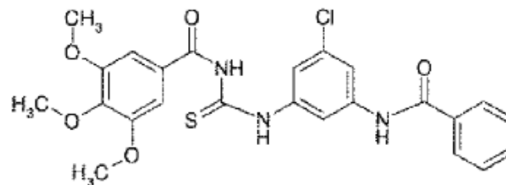
- la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 34);

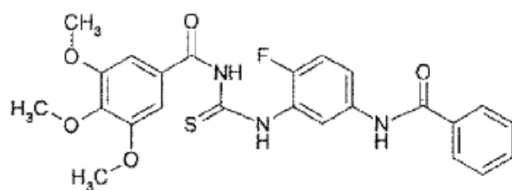
10

- la N-[[[5-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



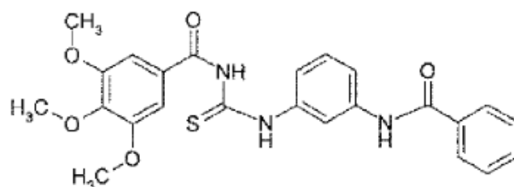
(compuesto 35);

- la N-[[[5-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



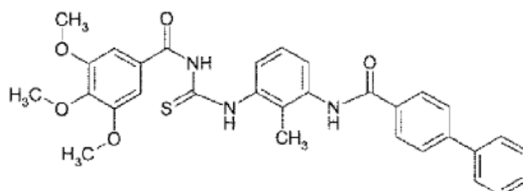
(compuesto 36);

- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 38);

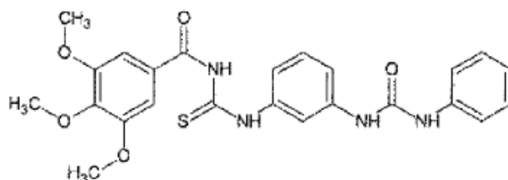
- la N-[[[2-metil-3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-a) de fórmula siguiente:



(compuesto 46);

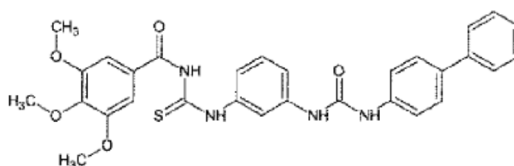
5

- la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenil)carbamotioil)benzamida (I-b) de fórmula siguiente:



(compuesto 51); y

- la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenil)carbamotioil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) de fórmula:



(compuesto 52).

10 13. Compuestos según la reivindicación 11 ó 12, caracterizados por que se eligen entre:

- la N-[[[3-(4-metoxi-benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 1);

- la N-[[[3-(2-cloro-benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 2);

- la N-[[[3-(3-metoxi-benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 3);

- la N-[[[3-(2-metoxi-benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 4);

15 - la N-[[[3-(4-piridocarboxilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 11);

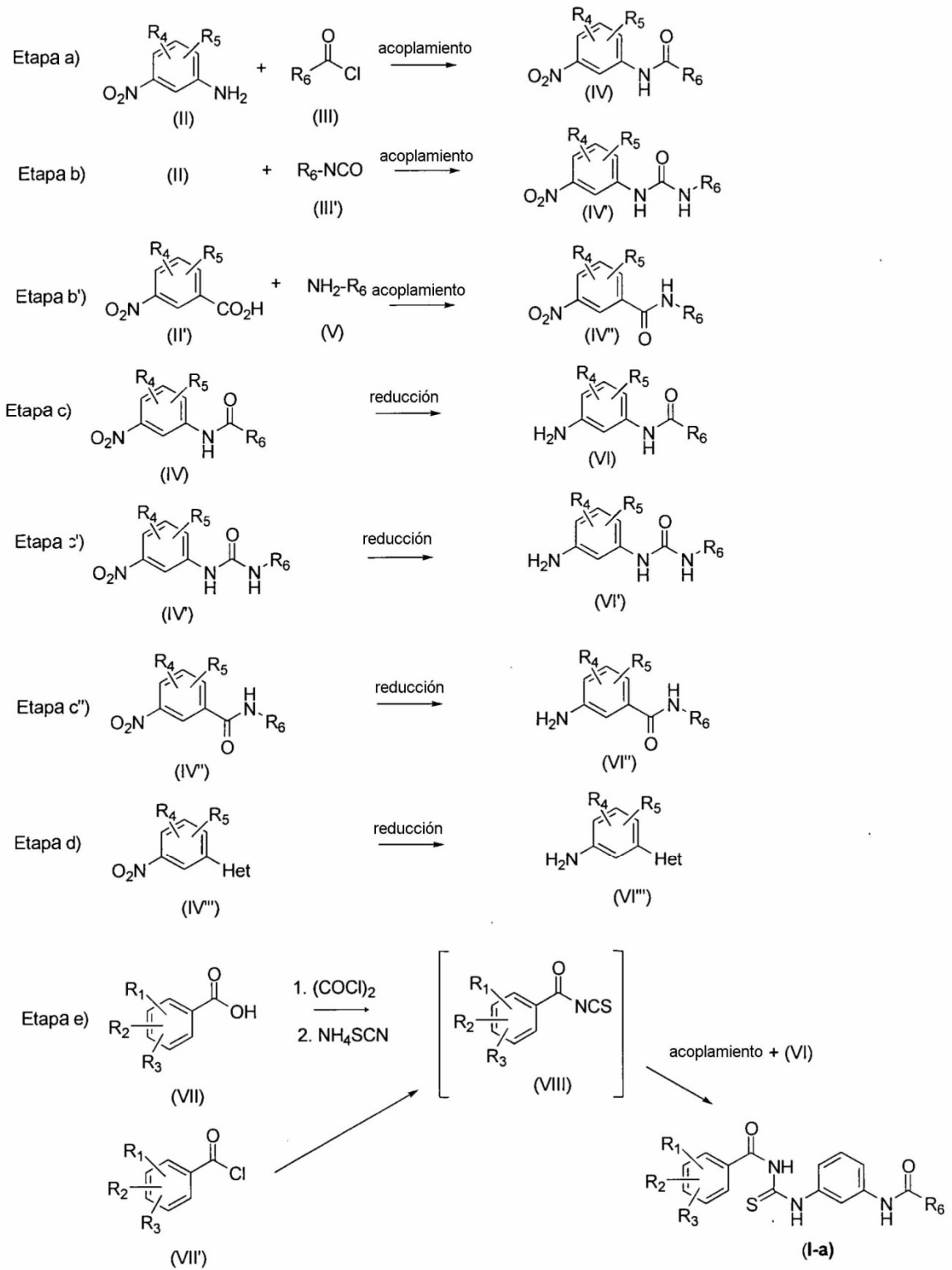
- la N-[[[3-(4-cloro-benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 13);

- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxibenzamida (compuesto 18);

- la N-[[[3-(benzoylamino)fenil]amino]tioxometil]-3,5-dimetoxi-4-etoxibenzamida (compuesto 19);

- la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-dietoxi-5-metoxibenzamida (compuesto 20);
  - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4-metilendioxi-5-metoxibenzamida (compuesto 21);
  - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trietoxibenzamida (compuesto 23);
  - la N-[[[4-fluoro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 24);
  - 5 - la N-[[[4-cloro-3-(fenilamino)carbonil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 25);
  - la N-[[[4-cloro-3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 34);
  - la N-[[[3-(benzoilamino)fenil]amino]tioxometil]-3,4,5-trimetoxibenzamida (compuesto 38);
  - la 3,4,5-trimetoxi-N-(3-(3-fenilureido)fenilcarbamoil)benzamida (I-b) (compuesto 51);
  - la N-(3-(3-bifenil-4-ilureido)fenilcarbamoil)-3,4,5-trimetoxibenzamida (I-b) (compuesto 52).
- 10 14. Composición farmacéutica caracterizada por que comprende, como principio activo, al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 11 a 13, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. Utilización de los compuestos según una de las reivindicaciones 11 a 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las patologías de tipo neurodegenerativo.
- 15 16. Utilización según la reivindicación 15 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas y la enfermedad de neuronas motoras.
17. Utilización de los compuestos según una de las reivindicaciones 11 a 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.
18. Compuestos según una de las reivindicaciones 11 a 13 para su utilización en el tratamiento de las patologías de tipo neurodegenerativo.
- 20 19. Compuestos según la reivindicación 18 para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas y la enfermedad de neuronas motoras.
20. Compuestos según una de las reivindicaciones 11 a 13 para su utilización en el tratamiento de la diabetes.





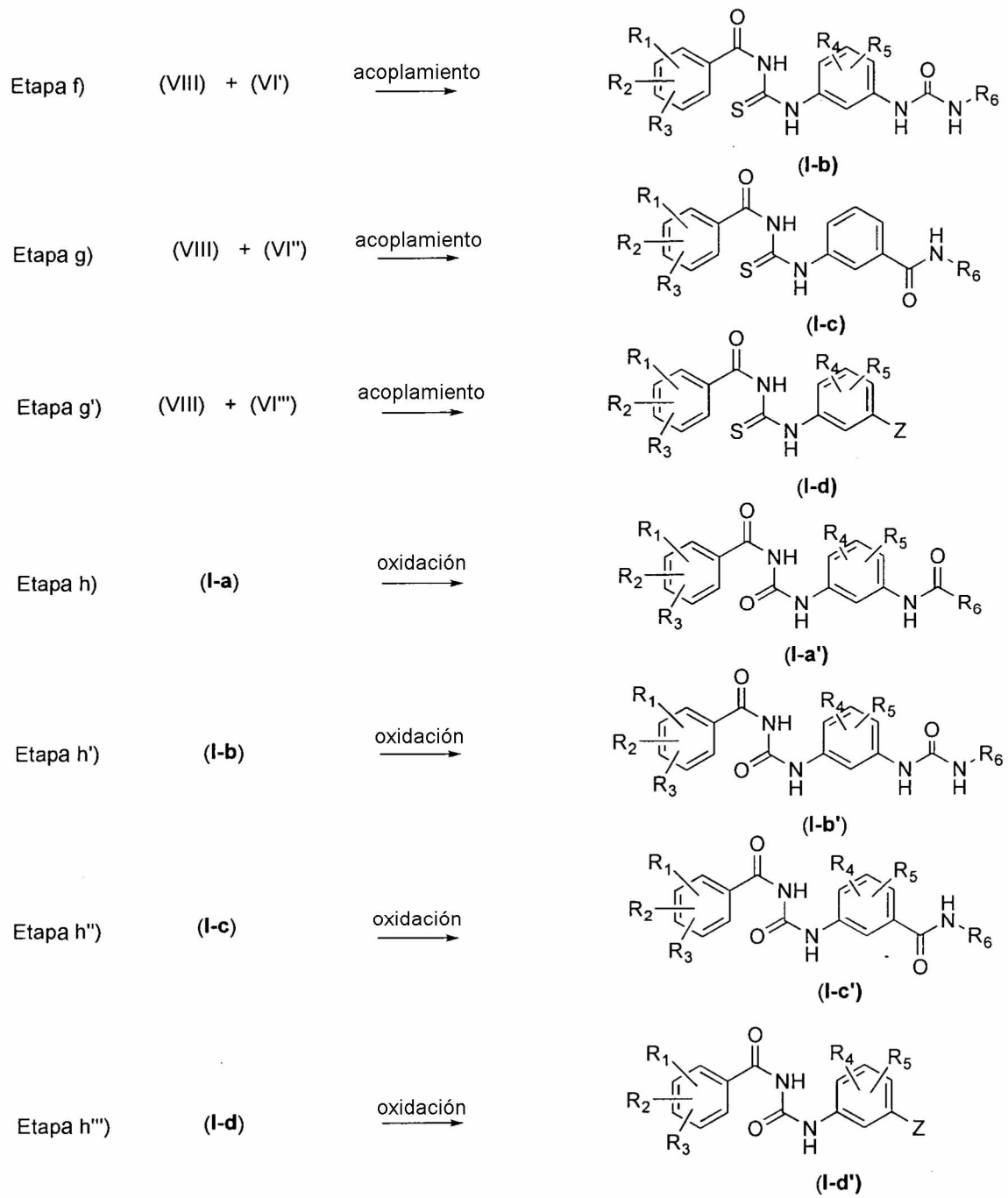


FIGURA 1

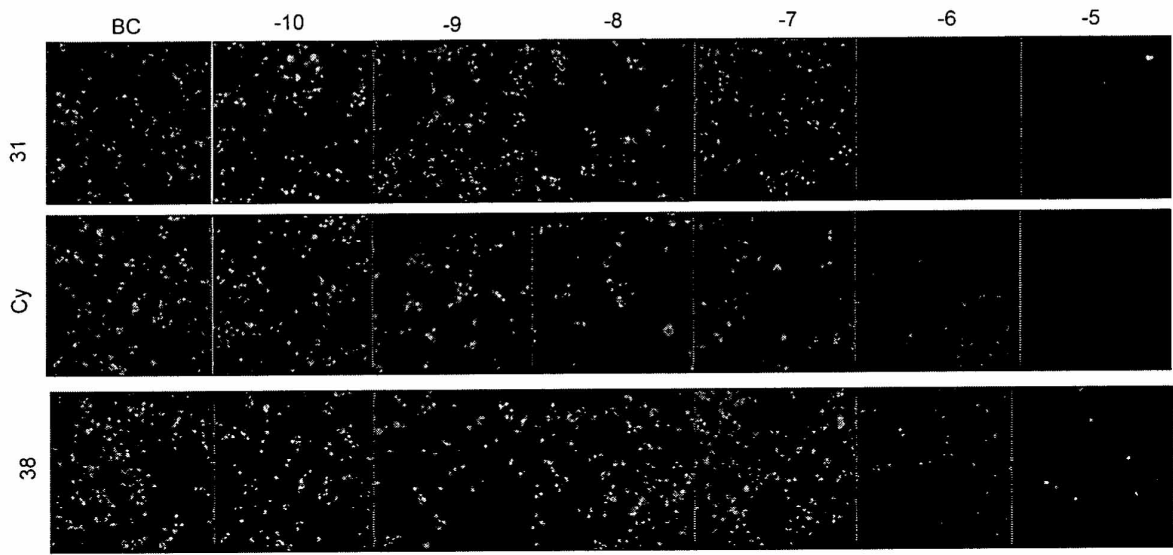


FIGURA 2

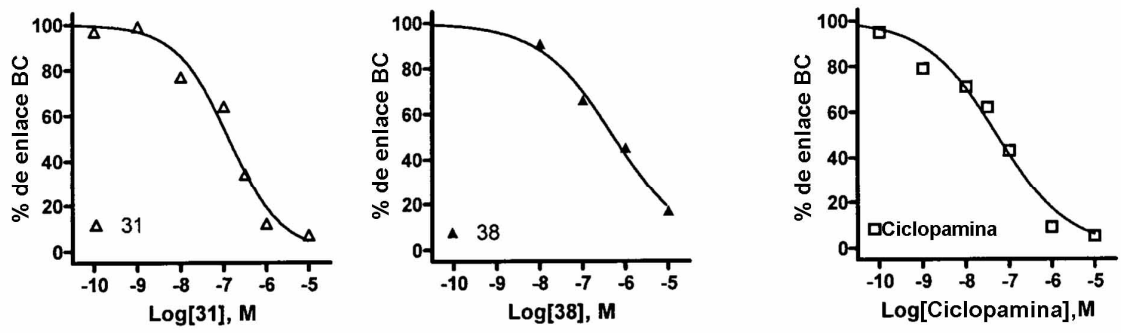


FIGURA 3