



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 587**

51 Int. Cl.:

C07D 285/135 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 285/14 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07015426 .5**

96 Fecha de presentación : **11.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1847534**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Derivados de tiadiazolina para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **11.12.2001 JP 2001-377456**
16.08.2002 JP 2002-237399

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

73 Titular/es: **KYOWA HAKKO KIRIN Co., Ltd.**
1-6-1, Ohtemachi
Chiyoda-ku, Tokyo, JP
FUJIFILM CORPORATION

72 Inventor/es: **Murakata, Chikara;**
Kato, Kazuhiko;
Ohta, Yoshihisa;
Nakai, Ryuichiro;
Yamashita, Yoshinori y
Takahashi, Takeshi

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiadiazolina para el tratamiento del cáncer.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un agente antitumoral que comprende un derivado de tiadiazolina o una de sus sales farmacológicamente aceptable como ingrediente activo, y un derivado de tiadiazolina o una de sus sales farmacológicamente aceptable que es útil para tratamiento terapéutico de un tumor.

Técnica antecedente

- 10 En las quimioterapias de cánceres se han usado diversos agentes anticancerosos, incluidos agentes antimitóticos tales como taxano y alcaloides vinca, inhibidores de topoisomerasa, agentes de alquilación y similares. Estos agentes tienen efectos secundarios tales como toxicidad de la médula espinal y neuropatía, un problema de resistencia a fármacos y similares. Por tanto, hasta el momento se han deseado nuevos agentes anticancerosos que tengan mejoras en cuanto a los problemas anteriores.

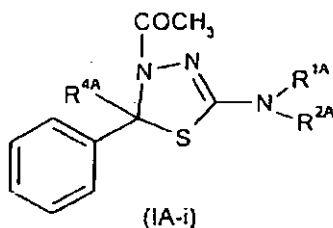
- 15 Se sabe que derivados de tiadiazolina tienen actividad inhibidora frente a la activación del factor de transcripción STAT6, acción antagonista de la integrina y el control de plagas de insectos o acáridos (solicitud de patente japonesa examinada y no publicada nº. 2000-229959; documentos WO01/56994, US6235762). Además, se sabe que los derivados tienen actividad antibacteriana, actividad inhibidora de ACE y similares. [J. Bangladesh Chem. Soc., vol. 5, pág. 127 (1992). documento WO93/22311, solicitud de patente japonesa examinada y no publicada nº. 62-53976 (1987)].

Presentación de la invención

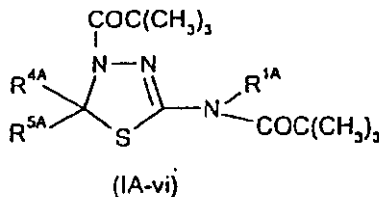
- 20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de tiadiazolina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma que sea útil para el tratamiento terapéutico de un tumor humano maligno, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, cáncer hematológico, tumor urinario o genital, incluidos cáncer de vejiga y cáncer de próstata, cáncer de riñón, carcinoma de piel, carcinoma hepático, cáncer pancreático o cáncer de útero. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un agente antitumoral que comprenda un derivado de tiadiazolidina o una de sus sales farmacológicamente aceptable como ingrediente activo.

La presente invención se refiere a lo siguiente (1) a (9).

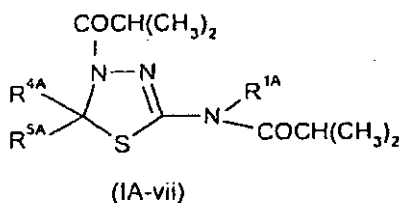
(1) Un compuesto de fórmula:



- 30 en la que
 R^{1A} es -H, R^{2A} es $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;
 o un compuesto de fórmula



- 35 en la que
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo;
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo;
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo;
 o un compuesto de fórmula

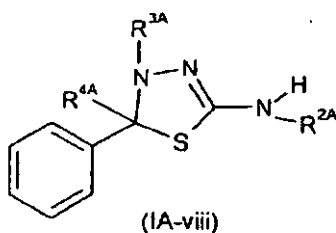


en la que

R^{1A} es -H, R^{4A} es -(CH₂)₂NHSO₂CH₂ y R^{5A} es -fenilo; o

R^{1A} es -H, R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH₃ y R^{5A} es -fenilo;

o un compuesto de fórmula



en la que

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH₃;

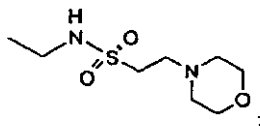
R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH₂Cl;

R^{2A} es -COCH₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH₂Cl;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH=CH₂;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COC(CH₃)₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH=CH₂;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es



R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂(CH₂)₂N(CH₃)₂;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COC(CH₃)₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂(CH₂)₂NHCH₂CH₃;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COC(CH₃)₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂(CH₂)₂N(CH₃)₂;

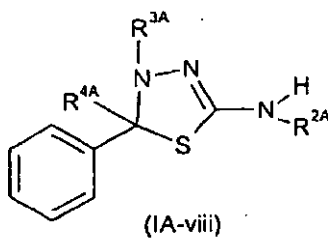
R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH(CH₃)₂ y R^{4A} es -(CH₂)₂NHSO₂CH₃;

R^{2A} es -COCH₂CH₃, R^{3A} es -COCH₂CH₃ y R^{4A} es -(CH₂)₂NHSO₂CH₃; o

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₂CH₃ y R^{4A} es -(CH₂)₂NHSO₂CH₃ o

o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

(2) Un compuesto de acuerdo con (1) de fórmula



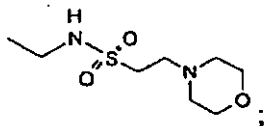
en la que

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COCH₃ y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH₃;

R^{2A} es -COC(CH₃)₃, R^{3A} es -COOH y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH₂Cl;

R^{2A} es -COCH₃, R^{3A} es -COOH y R^{4A} es -CH₂NHSO₂CH₂Cl;

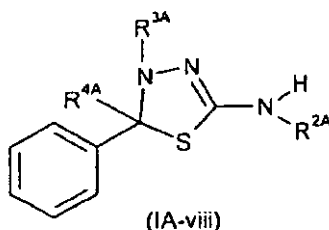
R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COOH}$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es



- 5 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
10 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{CO}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_3)$;
 R^{2A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; o
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ o

o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

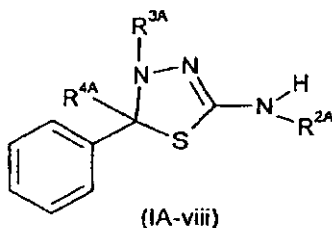
(3) Un compuesto de acuerdo con (1) o (2) de fórmula



- 15 en la que
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
20 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; o
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2$;

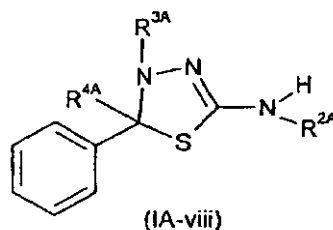
o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

(4) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos (1) a (3), de fórmula



- 25 en la que
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

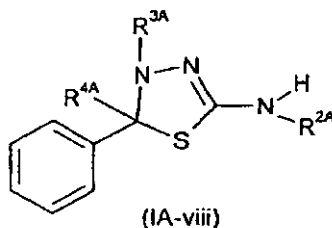
(5) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos (1) a (3) de fórmula



en la que

R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

- 5 (6) Una composición que comprende un compuesto de fórmula



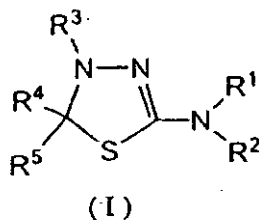
en la que

R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 10 (7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5) para uso como medicamento.
 (8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5) para uso como medicamento antitumoral.
 (9) Un compuesto para uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5) para uso en el tratamiento de un tumor maligno humano.
 15 (10) Un compuesto para uso de acuerdo con (8), en el que el tumor maligno humano es cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de laringe, cáncer hematológico, un tumor urinario o genital, incluidos cáncer de vejiga y cáncer de próstata, cáncer de riñón, carcinoma de piel, carcinoma hepático, cáncer pancreático o cáncer de útero.
 (11) Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor maligno humano.
 20 (12). El uso de acuerdo con (10), en el que el tumor maligno humano es cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de laringe, cáncer hematológico, un tumor urinario o genital, incluidos cáncer de vejiga y cáncer de próstata, cáncer de riñón, carcinoma de piel, carcinoma hepático, cáncer pancreático o cáncer de útero.

25 Entre los ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (IA-i), (IA-vi) y (IA-vii) figuran sales farmacológicamente aceptables de adición de ácido, sales metálicas, sales amónicas, sales orgánicas de adición de aminas y sales de adición de aminoácido farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen una sal inorgánica tal como hidrocloreto, un sulfato y un fosfato; una sal de un ácido orgánico tal como un acetato, un maleato, un fumarato, un tartrato, un citrato, un lactato, un aspartato, un glutamato y un succinato. Entre los ejemplos de sal metálica figuran una sal de un metal alcalino tal como una sal sódica y una sal potásica, una sal de un metal alcalinotérreo tal como una sal magnésica y una sal cálcica; una sal de aluminio y una sal de zinc. Entre los ejemplos de la sal amónica figuran una sal de amonio, y de tetrametilamonio. Entre los ejemplos de sal orgánica de adición de amina figuran una sal de adición con morfolina o piperidina. Son ejemplos de sal de adición de aminoácido una sal de adición con lisina, glicina y fenilalanina.

35 Seguidamente se consideran los procedimientos para preparar el compuesto (I) representado por la fórmula general (I)



en la que

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno representa

- 5 un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquínilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido,

R^2 representa

un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquínilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=W)R^6$ [en el que

- 10 W representa

un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^6 representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,

- 15 $\bullet NR^7R^8$ (en el que

R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y cada uno representa

un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o

- 20 R^7 y R^8 se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido),

$-OR^9$ (en el que

R^9 representa

alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido), o

- 25 $-SR^{10}$ (en el que

R^{10} representa

alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido)],

$-NR^{11}R^{12}$ (en el que

- 30 R^{11} y R^{12} son los mismos o diferentes y cada uno representa

un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o

$-C(=O)R^{13}$ [en el que

R^{13} representa

- 35 alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,

$-NR^7AR^{8A}$ (en el que R^{7A} y R^{8A} tienen los mismos significados que los antes mencionados R^7 y R^8 , respectivamente) o

- 40 $-OR^{9A}$ (en el que R^{9A} tiene el mismo significado que el antes mencionado R^9)), o

- SO₂R¹⁴ (en el que
R¹⁴ representa
alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o un grupo herocíclico sustituido o no sustituido), o
- 5 R¹ y R² se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido), o
R⁵ representa
alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo herocíclico sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido), o
- 10 R⁴ y R⁵ se combinan juntos representando
-(CR²⁸R²⁹)_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2} (en el que
Q representa
un enlace simple, fenileno sustituido o no sustituido, o cicloalqueno,
m1 y m2 son los mismos o diferentes y cada uno representa
un número entero de 0 a 4, con la condición de que m1 y m2 no sean 0 al mismo tiempo,
- 15 R²⁸, R²⁹, R^{28A} y R^{29A} son los mismos o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido,
- 20 -OR³⁰ [en el que
R³⁰ representa
un átomo de hidrógeno,
alquilo inferior sustituido o no sustituido,
alqueno inferior sustituido o no sustituido,
- 25 -CONR³¹R³² (en el que
R³¹ y R³² son los mismos o diferentes y cada uno representa
un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido)
-SO₂NR³³R³⁴ en el que R³³ y R³⁴ son los mismos o diferentes y cada uno representa
- 30 un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido), o
-COR³⁵ (en el que
R³⁵ representa
un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido)],
- 35 -NR³⁶R³⁷
[en el que R³⁶ y R³⁷ son los mismos o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno,
alquilo inferior sustituido o no sustituido,
- 40 -COR³⁸ (en el que
R³⁸ representa
un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, amino, alquilamino inferior sustituido o no sustituido, di(alquilo inferior)amino sustituido o no sustituido o arilamino sustituido o sustituido) o
- 45

-SO₂R³⁹ (en el que

R³⁹ representa

alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o arilo no sustituido)], o

-CO₂R⁴⁰ (en el que

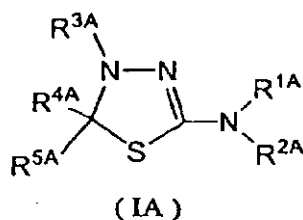
R⁴⁰ representa

un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido) y

cuando m1 o m2 es el número entero 2 o más alto, R²⁸, R²⁹, R^{28A} y R^{29A} pueden ser iguales o diferentes entre sí, y dos cualesquiera de R²⁸, R²⁹, R^{28A} y R^{29A} que estén unidos a los dos átomos de carbono adyacentes pueden combinarse formando un enlace), y R³ representa

un átomo de hidrógeno o

-C(=W^A)R^{6A} (en el que W^A y R^{6A} tienen los mismos significados que los de los anteriormente mencionados W y R⁶, respectivamente) y el compuesto (IA)



{en el que R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{4A} y R^{5A} tienen los mismos significados que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ antes mencionados, respectivamente, con la condición de que cuando R^{2A} y R^{3A} son los mismos sean -CONHR^{8B} (en el que R^{8B} representa un alquilo inferior sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido), y

(i) R^{4A} es un átomo de hidrógeno o

(ii) uno de R^{4A} y R^{5A} es alquilo inferior sustituido o no sustituido,

el otro de R^{4A} y R^{5A} sólo representa cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido o alquino inferior sustituido o no sustituido

[con tal que

(a) cuando R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} son átomos de hidrógeno y uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo,

el otro de R^{4A} y R^{5A} no sea ninguno de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-aminofenilo, 4-bromofenilo, 3-nitrofenilo y 4-metoxi-3-nitrofenilo,

(b) cuando R^{1A} y R^{2A} son átomos de hidrógeno, R^{3A} es acetilo, y

(i) y uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo,

el otro de R^{4A} y R^{5A} no es ninguno de metilo, etilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 2-naftilsulfonilmetilo, 4-bromofenilsulfonilmetilo, y

(ii) y R^{4A} es un átomo de hidrógeno,

R^{5A} no es ninguno de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo 4-dimetilaminofenilo y piridilo,

(c) cuando R^{1A} es un átomo de hidrógeno, R^{2A} y R^{3A} son acetilo,

(i) y uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo,

el otro de R^{4A} y R^{5A} no es ninguno de metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, heptilo, fenilo, bencilo, acetilmetilo, t-butoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, 4-bromofenilsulfonilmetilo, 4-clorofenilsulfonilmetilo, 3,4-diclorofenilsulfonilmetilo, 3,4-diclorofenil-sulfoniletilo, 3,4-dimetilfenilsulfonilmetilo, fenilsulfonilmetilo, 4-metilfenil-sulfonilmetilo, 4-metilfenilsulfoniletilo, 4-(acetilamino)fenilsulfoniletilo, 4-bromofenilsulfoniletilo, 2-(4-metilfenil-sulfonil)-2-feniletilo, 2-(4-metilfenil)-2-feniletilo, 2-naftilsulfoniletilo, 2-naftilsulfonilmetilo, fenetilo, 3-benziloxifenilo, 2-oxo-2H-1-benzopirran-3-ilo, 2-furilo, 5-nitro-2-furilo, 5-metil-2-furilo, 2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 3-acetoxifenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-fluorofenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etilfenilo, 4-metilfenilo, 4-bromofenilo, 4-nonilfenilo, 4-fenilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-(benzoimidazol-2-ilamino)fenilo, 4-(1-metilbenzoimidazol-2-ilamino)fenilo, 3-piridilo, 2-naftilo, 2-acetilamino-4-acetil-1,3,4-tiadiazolin-5-ilo y 4-acetilaminofenilsulfonilmetilo,

(ii) y uno de R^{4A} y R^{5A} es fenilo,

el otro R^{4A} y R^{5A} no es ninguno de fenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-nitrofenilo, etoxycarbonilmetilo, isobutilo, s-butilo, n-butilo y acetilaminometilo,

(iii) y uno de R^{4A} y R^{5A} es 2-acetoxifenilo,

el otro R^{4A} y R^{5A} no es 2-feniletilo,

5 (iv) y R^{4A} es un átomo de hidrógeno o 4-metoxifenilo,

R^{5A} no es 4-metoxifenilo,

(v) y R^{4A} es un átomo de hidrógeno,

R^{5A} no es ninguno de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 4-dimetilaminofenilo y piridilo,

(vi) y R^{4A} y R^{5A} se combinan representando

10 $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ (en el que $m1$, $m2$ y Q tienen los mismos significados antes mencionados, respectivamente), se excluye $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ en el que Q es un enlace simple y la suma de $m1$ y $m2$ es 5,

(vii) y uno de R^{4A} y R^{5A} es 1,2,3-triacetoxipropilo,

el otro de R^{4A} y R^{5A} no es 3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalinilo, y

(viii) y uno de R^{4A} y R^{5A} es etilo,

15 el otro de R^{4A} y R^{5A} no es etilo,

(d) cuando R^{1A} y R^{3A} son átomos de hidrógeno, y

(i) R^{2A} y R^{3A} son lo mismo, esto es, propionilo o benzoílo, o

(ii) R^{2A} es propionilo y R^{3A} es acetilo,

R^{5A} no es fenilo,

20 (e) cuando R^{1A} y R^{3A} son átomos de hidrógeno, R^{2A} es acetilo y uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo, el otro de R^{4A} y R^{5A} no es fenilo ni 3,4-diclorofenilsulfoniletilo,

25 (f) cuando R^{1A} es fenilo, R^{2A} y R^{3A} son acetilo,

(i) y uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo,

el otro de R^{4A} y R^{5A} no es ninguno de 4-acetoxi-6-metil-2-oxo-2H-piran-3-ilo o 2-oxo-2-H-1-benzopiran-3-ilo, y

(ii) y R^{4A} es fenilo,

R^{5A} no es fenilo,

30 (g) cuando R^{1A} es metilo, R^{2A} y R^{3A} son acetilo,

(i) y R^{4A} es un átomo de hidrógeno,

R^{5A} no es fenilo,

35 (ii) y uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo,

el otro de R^{4A} y R^{5A} no es etoxycarboniletilo ni etoxycarbonilpropilo,

(h) cuando R^{1A} , R^{2A} y R^{4A} son metilo y

R^{5A} es piridilo,

40 R^{3A} no es $-COR^C$ (en el que R^C representa metilo, clorometilo, metoxi, etoxycarbonilmetilo o etoxycarboniletlenilo),

(j) cuando uno de R^{1A} y R^{2A} es un átomo de hidrógeno,

el otro de R^{1A} y R^{2A} es etilo, y

R^{3A} es un átomo de hidrógeno o acetilo,
 R^{4A} y R^{5A} no son metilo al mismo tiempo,

(k) cuando R^{1A} es 4-clorofenilo,

- 5 R^{2A} es un átomo de hidrógeno
 y uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo,
 el otro de R^{4A} y R^{5A} no es (-metilbenzoimidazol-2-ilamino)fenilo y R^{3A} no es acetilo,

(m) cuando R^{1A} es fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo o 4-metoxifenilo,

- 10 R^{2A} es un átomo de hidrógeno y
 R^{4A} y R^{5A} son metilo,
 R^{3A} no es acetilo, ni 4-clorofenoxiacetilo, ni 2-clorofenoxiacetilo, ni 3-metilfenoxiacetilo ni fenilaminocarbonilo,

(n) cuando R^{2A} y R^{3A} son acetilo,

- 15 uno de R^{4A} y R^{5A} es metilo,
 (i) y el otro de R^{4A} y R^{5A} es 1H-benzotriazol-1-ilmetilo,
 R^{1A} no es ciclohexilo, bencilo, fenilo, 2-metilfenilo ni 4-metoxifenilo,
 (ii) y el otro de R^{4A} y R^{5A} es -2-metilbenzoimidazol-1-ilmetil o 2-etilbenzoimidazol-1-ilmetilo,
 R^{1A} no es ciclohexilo, ni fenilo ni 4-bromofenilo,

- 20 (o) cuando R^{1A} es un átomo de hidrógeno,
 R^{2A} es acetilo y
 R^{4A} y R^{5A} son metilo,
 R^{3A} no es benzoílo,

- 25 (p) cuando uno de R^{1A} y R^{2A} es un átomo de hidrógeno,
 el otro de R^{1A} y R^{2A} es metilo, y
 R^{4A} y R^{5A} son ambos metilo o ambos etilo,
 R^{3A} no es acetilo, ni benzoílo, ni pivaloílo, ni 3-nitrobenzoílo, ni 2-fluorobenzoílo, ni 4-fluorobenzoílo, ni 2-tri-
 30 metilbenzoílo ni 3-trifluorometilbenzoílo, y

- (q) cuando R^{1A} es metilo,
 R^{2A} es metilaminocarbonilo, y
 R^{4A} y R^{5A} son ambos metilo o ambos etilo,
 R^{3A} no es acetilo, ni benzoílo, ni pivaloílo, ni 2-fluorobenzoílo, ni 4-fluorobenzoílo, ni 2-trimetilbenzoílo ni 4-
 35 trifluoroetilbenzoílo]].

- En los procedimientos de preparación descritos seguidamente, cuando el grupo definido cambia en las condiciones
 del procedimiento seguido, o el procedimiento es inapropiado para aplicarlo, el compuesto deseado se puede
 obtener usando la protección y desprotección de los grupos que se usan ordinariamente en la química de síntesis
 40 orgánica [por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1981)] y
 similares. Además, el orden de las etapas para introducir un sustituyente y similares se puede cambiar si es
 necesario.

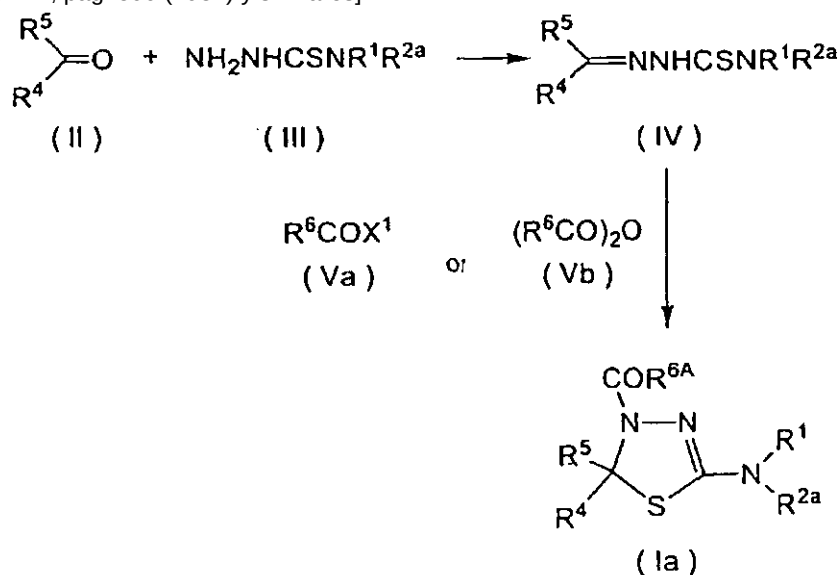
El Compuesto (I) se puede preparar de acuerdo con las siguientes etapas de reacción.

- El Compuesto (IA) también se puede preparar de manera similar a los procedimientos de preparación del
 45 Compuesto (I) que se muestran seguidamente.

Procedimiento de preparación 1

- Entre el Compuesto (I), el Compuesto (Ia) en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no
 sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, o cicloalquilo
 sustituido o no sustituido, o R^1 y R^2 están combinados formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido
 50 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y R^3 es $-C(=O)R^{6A}$, se puede obtener a partir del Compuesto (II) y el

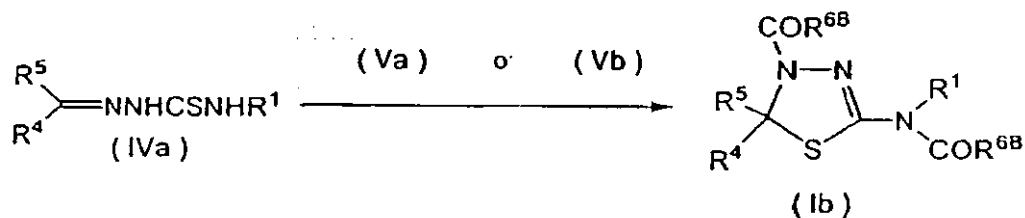
Compuesto (III) a través del Compuesto (IV) de acuerdo con procedimientos conocidos [por ejemplo, J. Heterocyclic Chem., v ol. 21, pág. 599 (1984) y similares]:



(en la que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{6A} tienen los mismos significados dados antes, respectivamente, X^1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido entre la definición del R^2 antes definido, o R^1 y R^{2a} se combinan formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente).

Procedimiento de preparación 2

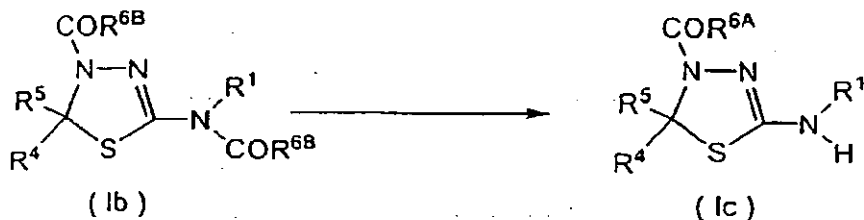
Entre el Compuesto (I), el Compuesto (Ib) en el que R^2 y R^3 son $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6B}$ (en el que R^{6B} tiene el mismo significado que el R^6 antes mencionado) se puede obtener a partir del Compuesto (IVa) entre el Compuesto (IV) preparado por el procedimiento de preparación 1 en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno, y el Compuesto (Va) o el Compuesto (Vb) de acuerdo con procedimientos conocidos [por ejemplo, J. Bangladesh Chem. Soc., vol. 5, pág. 127 (1992), J. Org. Chem., vol. 45, pág. 1473 (1980), patente de Alemania del Este n°. 243930, y similares]:



(en el que R^1 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los mismos significados mencionados antes, respectivamente).

Procedimiento de preparación 3

Entre los Compuestos (Ia), el Compuesto (Ic) en el que R^2 es un átomo de hidrógeno y R^3 es $\text{C}(=\text{O})\text{R}^m$ se puede obtener por la etapa siguiente a partir del Compuesto (Ib) preparado por el procedimiento de preparación 2:



(en el que R^1 , R^4 , R^5 , R^{6A} y R^{6B} tienen los mismos significados mencionados antes, respectivamente).

El Compuesto (Ic) se puede obtener por tratamiento del Compuesto (Ib) en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida y similares, en presencia de una base apropiada tal como hidruro sódico y similares, a una temperatura entre 0 °C y 80 °C durante 10 minutos a 10 horas. La base preferiblemente se usa en una cantidad de 1 a 5 equivalentes respecto al Compuesto (Ib).

5 Alternativamente, el Compuesto (Ic) se puede obtener también por el procedimiento siguiente.

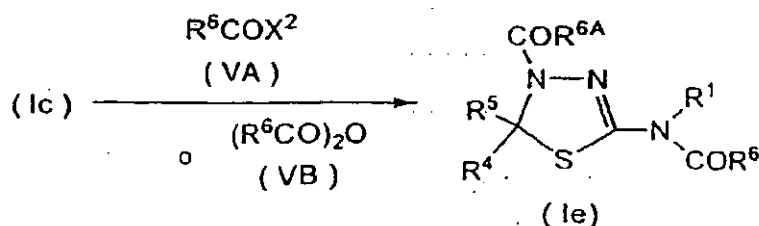
El Compuesto (Ic) se puede obtener por tratamiento del Compuesto (Ib) en un disolvente inerte, por ejemplo etanol acuoso o anhidro, acetonitrilo, cloroformo y similares, en presencia de una base apropiada tal como hidrazina monohidratada, hidróxido sódico acuoso y similares, a una temperatura de 0 °C y 50 °C durante 1 a 10 horas. Preferiblemente la base se usa en una cantidad de 2 a 10 equivalentes respecto al Compuesto (Ib).

10 El Compuesto (Ic) se puede obtener también por el siguiente procedimiento.

El Compuesto (Ic) se puede obtener por tratamiento del Compuesto (Ib) en un disolvente tal como metanol, t-butanol y similares, en presencia de un agente reductor tal como borohidruro sódico y similares y, si es necesario, en presencia de cloruro de cerio heptahidratado y similares, a una temperatura entre -10 °C y 100 °C durante 0,1 a 15 horas. Preferiblemente, el agente reductor se usa en una cantidad de 1 a 200 equivalentes respecto al Compuesto (Ib).

Procedimiento de preparación 4

Entre los Compuestos (I), el Compuesto (Ie) en el que R² es -C(=O)R⁶ y R³ es -C(=O)R^{6A} se puede obtener por la etapa siguiente a partir del Compuesto (Ic) obtenido por el Procedimiento de preparación 1 o 3.

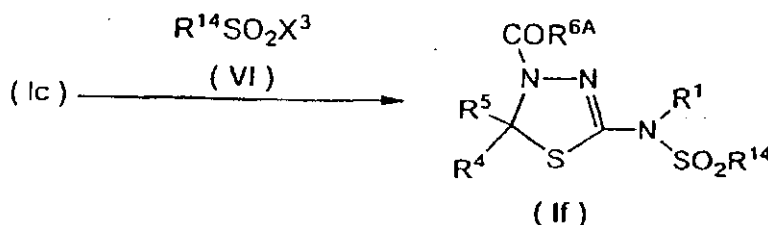


20 (en el que R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R^{6A} tienen los mismos significados mencionados antes, respectivamente, y X² tiene el mismo significado que el antes mencionado X¹).

25 El Compuesto (Ia) se puede obtener dejando que el Compuesto (Ic) reaccione con el Compuesto (VA) o el Compuesto (VB) en un disolvente inerte, por ejemplo acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, diclorometano y similares, en presencia de una base apropiada tal como piridina, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), hidruro sódico y similares a una temperatura entre 0 °C y 120 °C durante 2 a 12 horas. La base y el Compuesto (VA) o el Compuesto (VB) se usan preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes respecto al Compuesto (Ic).

Procedimiento de preparación 5

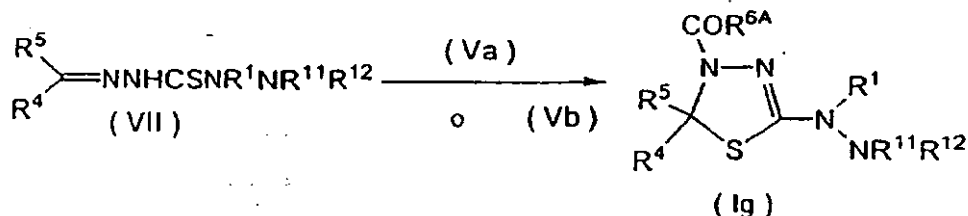
30 Entre los Compuestos (I), el Compuesto (If), en el que R² es -SO₂R¹⁴ y R³ es -C(=O)R^{6A}, se puede obtener a partir del Compuesto (Ic) preparado por el Procedimiento de preparación 1 o 3 por el procedimiento descrito en, por ejemplo, Shin-Jikken-Kagaku-Koza (New Experiment Chemistry Lecture) vol. 14, pág. 1803 (Maruzen, 1978):



(en el que R¹, R⁴, R⁵, R^{6A} y R¹⁴ tienen los mismos significados mencionados antes, respectivamente, y X³ tiene el mismo significado que el antes mencionado X¹).

Procedimiento de preparación 6

Entre los Compuestos (I), el Compuesto (Ig) en el que R^2 es $-NR^{11}R^{12}$ y R^3 es $-C(=O)R^{6A}$ se puede obtener a partir del Compuesto (VII) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Indian J. Chem., Section B, vol. 31(B), pág. 547 (1992), de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, Indian J. Chem. Section B, vol. 31B (8), pág. 547 (1992), Phosphorus, Sulfur & Silicon and Related Elements, vol. 122, pág. 307 (1997) y similares.



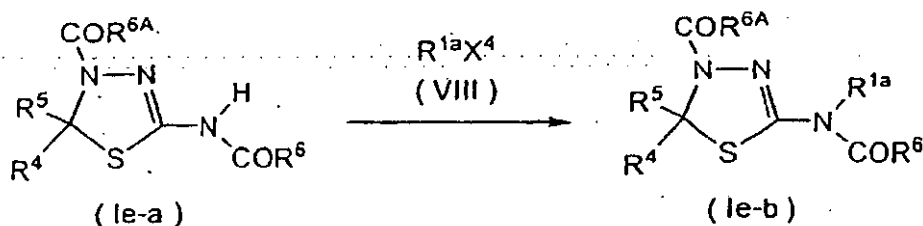
5

(en el que R^1 , R^4 , R^5 , R^{6A} , R^{11} y R^{12} tienen los mismos significados mencionados antes, respectivamente).

Procedimiento de preparación 7

Entre los Compuestos (Ie), el Compuesto (Ie-b) en el que R^1 es alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido, se puede obtener por la etapa siguiente a partir del Compuesto (Ie), en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, preparado por el Procedimiento de preparación 4:

10



(en el que R^4 , R^5 , R^6 y R^{6A} tienen los mismos significados mencionados antes, respectivamente, X^4 tiene el mismo significado mencionado antes para X^1 y R^{1a} representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido según se ha definido antes para R^1).

15

El Compuesto (Ie-b) se puede obtener dejando que el Compuesto (Ie-a) reaccione con el Compuesto (VIII) en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida y similares, en presencia de una base apropiada tal como hidruro sódico, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente durante 1 a 24 horas. Preferiblemente la base y el Compuesto (VIII) se usan en cantidades de 2 a 3 equivalentes, respectivamente, respecto al Compuesto (Ie-a).

20

Procedimiento de preparación 8

Entre los Compuestos (I), el Compuesto (Ih) en el que R^3 es un átomo de hidrógeno se puede obtener por el procedimiento descrito en, por ejemplo, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, vol. 122, pág. 307 (1997) y Chem. Ber., vol. 123, Pág. 691 (1990) y similares, o los procedimientos similares a los procedimientos antes mencionados.

25

Procedimiento de preparación 9

Entre los Compuestos (I), el Compuesto (Ij) en el que R^2 y/o R^3 es $-C(=O)R^6$ y/o $-C(=S)R^{6A}$, respectivamente, se puede obtener por hidrocarbilarción del Compuesto (Ik) en el que el correspondiente R^2 y/o R^3 es $-C(=O)R^6$ y/o $-C(=O)R^{6A}$, respectivamente, entre el Compuesto (Ia) y el Compuesto (Ih) obtenidos por los antes mencionados Procedimientos de preparación 1 a 7.

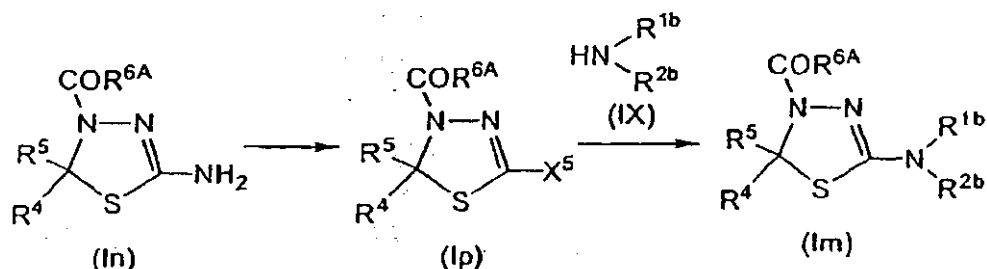
30

Por ejemplo, el Compuesto (Ij) se puede obtener por tratamiento del Compuesto (Ik) en un disolvente tal como tolueno y tetrahidrofurano, con un agente de tiocarbonilación apropiado tal como 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difotefano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), pentasulfuro de fósforo y similares, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, durante 1 a 24 horas. El agente de tiocarbonilación preferiblemente se usa en una cantidad de 2 a 10 equivalentes respecto al Compuesto (Ik).

35

Procedimiento de preparación 10

Entre los Compuestos (I), el Compuesto (Im) en el que R^3 es $-C(=O)R^{6A}$ y R^1 y R^{2f} están combinados formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente, se puede obtener por la etapa siguiente a partir del Compuesto (In) en el que R^1 y R^{2a} son átomos de hidrógeno entre el Compuesto (Ia) preparado por el Procedimiento de preparación 1, o a partir del Compuesto (In) en el que R^1 es un átomo de hidrógeno entre el Compuesto (Ic) preparado por el Procedimiento de preparación 3:



(en el que R^4 , R^5 y R^{6A} tienen los mismos significados mencionados antes, respectivamente, X^5 tiene el mismo significado que el antes mencionado X^1 , R^{1b} y R^{2b} representan un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, teniendo el mencionado grupo heterocíclico formado con el átomo de nitrógeno adyacente el mismo significado que el antes mencionado grupo heterocíclico (vii) formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y teniendo el sustituyente del grupo heterocíclico sustituido formado junto el átomo de nitrógeno adyacente el mismo significado que el antes mencionado sustituyente (xiii) del grupo heterocíclico).

El Compuesto (Ip) se puede obtener a partir del Compuesto (In) por los procedimientos descritos en, por ejemplo, Chem. Commun., vol. 8, pág. 873 (1998) y similares, o los procedimientos similares a los procedimientos antes mencionados.

El Compuesto (Im) se puede obtener dejando que el Compuesto (Ip) reaccione con el Compuesto (IX) en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano y similares, a una temperatura entre 0 °C y 100 °C durante 10 minutos a 24 horas. Prefreiblemente, el Compuesto (IX) se usa en una cantidad de 2 a 50 equivalentes respecto al Compuesto (Ip).

Alternativamente, el Compuesto (Im) se puede obtener también a partir del Compuesto (Ie-c) en el que R^1 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo alquilo sustituido con halógeno entre el Compuesto (Ie) preparado por el Procedimiento de preparación 4, por el procedimiento descrito en, por ejemplo, Synthesis-Stuttgart, vol. 5, pág. 420 (1991) o los procedimientos similares al procedimiento antes mencionado.

Además, el Compuesto (Im) se puede obtener también a partir del Compuesto (Ie-d) en el que R^1 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo alquilo sustituido con halógeno entre el Compuesto (Ie) por el procedimiento descrito en, por ejemplo, Shin-Jikken-Kagazu-Koza (New Experiment Chemistry Lecture) vol 14, pág. 1174 (Maruzen 1978) y similares, o procedimientos similares a los procedimientos antes mencionados.

Además, entre los Compuestos (I), el Compuesto (Ij-a) en el que R^3 es $-C(=S)R^4$ y R^1 y R^2 están combinados formando un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente se puede obtener a partir del Compuesto (Im) de manera similar al Procedimiento de preparación 9 antes mencionado.

En el Compuesto (I), la conversión del grupo funcional contenido en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 , puede realizarse también por las etapas antes mencionadas o también por los procedimientos conocidos [por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock (1989) y similares].

El Compuesto (I) que tiene el grupo funcional deseado en la posición deseada se puede obtener mediante una combinación apropiada de los procedimientos antes mencionados.

Los intermedios y los compuestos objetivo en los procedimientos de preparación mencionados se pueden purificar y aislar practicando un procedimiento de purificación usado comúnmente en química de síntesis orgánica tal como filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversos procedimientos cromatográficos tales como cromatografía de líquidos de alta resolución, cromatografía en capa fina, cromatografía en gel de sílice, y similares. Los intermedios también pueden someterse a la siguiente reacción sin una purificación particular.

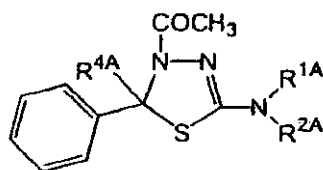
Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros de posición, isómeros geométricos, isómeros ópticos, tautómeros. Los isómeros geométricos, isómeros ópticos, tautómeros y mezclas de los mismos se pueden usar como agente antitumoral de la presente invención.

Para obtener una sal del Compuesto (IAi), (IA-vi), (IA-vii) o (IA-viii), cuando el mencionado compuesto se obtiene en forma de sal, se puede purificar tal como es. Cuando el mencionado compuesto se obtiene en forma libre, se puede disolver o poner en suspensión en un disolvente apropiado y añadirlo con un ácido o una base apropiada formando una sal y aislarlo luego.

- 5 Además, el Compuesto (IAi), (IA-vi), (IA-vii) o (IA-viii) o una sal de él farmacológicamente aceptable puede existir en forma de aductos con agua o diversos disolventes, que también se pueden usar como agente antitumoral de la presente invención.

En las Tablas siguientes se muestran ejemplos específicos de Compuestos (IAi), (IA-vi), (IA-vii) o (IA-viii)

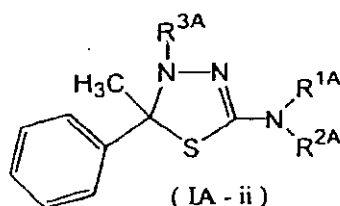
Tabla 1



(IA - i)

Ejemplo n°.	Compuesto n°.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4A}
7	7	-CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃ (Ejemplo de referencia)
133	140	-H	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃

Tabla 2

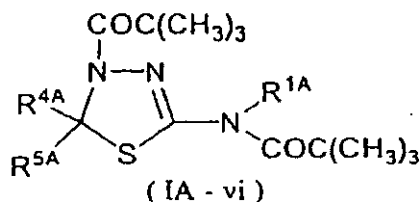


(IA - ii)

Ejemplo n°.	Compuesto n°.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}
12	15	-CH ₃	-H	-COCH ₃ (Ejemplo de referencia)
14	17	-CH ₃	-H	-COCH ₂ CH ₃ (Ejemplo de referencia)
15	18	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH ₂ CH ₃ (Ejemplo de referencia)
16	19	-CH ₃	COCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃ (Ejemplo de referencia)
76	79	-CH ₂ CH=CH ₂	-COCH ₃	-COCH ₃ (Ejemplo de referencia)

* Ph = fenilo

Tabla 6

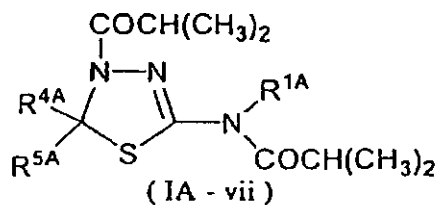


(IA - vi)

Ejemplo n°.	Compuesto n°.	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
88	95	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
90	97	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	-Ph
92	99	-H	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph

* Ph = fenilo

Tabla 7

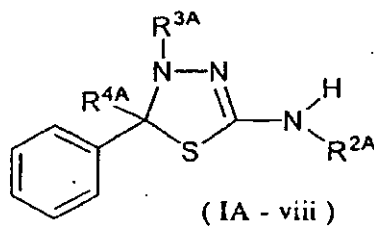


Ejemplo nº.	Compuesto nº.	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
93	100	-H	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
95	102	-COCH(CH ₃) ₂	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph (Ejemplo de referencia)
96	103	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph

* Ph = fenilo

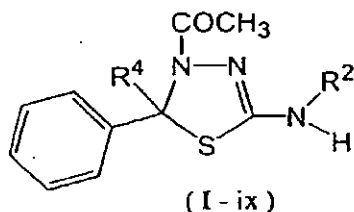
5

Tabla 8



Ejemplo nº.	Compuesto nº.	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
111	118	-H	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ (Ejemplo de referencia)
112	119	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
160	168	-COC(CH ₃) ₂	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
160	169	-COCH ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
161	170	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂
161	171	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂
162	172	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	
163	173	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₃
164	174	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
165	175	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH
166	176	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₃
167	177	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
170	180	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ (Ejemplo de referencia)
171	181	-COC(CH ₃) ₃	-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
175	185	-COCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
176	186	-H	-COCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ (Ejemplo de referencia)
177	187	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃

Tabla 11



Ejemplo n.º.	Compuesto n.º	R ²	R ⁴
1	1	-COCH ₃	-CH ₃ (Ejemplo de referencia)

* Ph: fenilo

Seguidamente se explicará la actividad farmacéutica de Compuestos (I) típicos mediante el ejemplo de ensayo siguiente.

Ejemplo 1 de ensayo: Actividad antiproliferativa en células de cáncer de colon humano HCT 116

- Se pusieron células HCT 116 (ATC n.º. CCL-247) en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 167008) a una densidad de 1×10^3 células/pocillo. La placa se incubó en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C durante 24 horas y luego se añadieron a la placa los compuestos de ensayo diluidos por etapas a 100 ml/pocillo en total, y se incubó la 'placa seguidamente en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C durante 72 horas. Al medio de cultivo se dispensó la mezcla marcadora XTT (ácido 3'-[1-(fenilaminocarbonil)-3,4-tetrazolio]-bis(4-metoxi-6-nitro)benceno-sulfónico hidratado) (Rocha Diagnostics, 1465015) en porciones de 50 ml/pocillo, luego la placa se incubó en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C durante 1 hora y seguidamente se midió la absorbancia a 490 nm y 655 nm con un espectrofotómetro de microplacas (Bio-Rad, modelo 550). La actividad inhibidora frente a la proliferación celular se expresó como inhibición de la proliferación del 50 %, IG₅₀.

- Procedimiento de cálculo de IG₅₀: El valor (diferencia de la absorbancia) se calculó restando la absorbancia a 655 nm de la absorbancia a 490 nm en cada pocillo. La diferencia de absorbancia obtenida de las células con un compuesto de ensayo se definió como el 100 % y se comparó con la diferencia de absorbancia obtenida de las células tratadas con la solución del compuesto a la concentración conocida, y así se calculó la concentración del compuesto del 50 % de inhibición de la proliferación celular para obtener IG₅₀.

- Los resultados de los compuestos típicos ensayados obtenidos en el Ejemplo 1 de ensayo se muestran en la Tabla 14. Los Compuestos 170 y 173 presentaron un valor de IG₅₀ inferior a 10 µmol/l.

Tabla 14

Compuesto n.º.	IG ₅₀ (µmol/l)
1*	1,0
7*	0,48
18*	0,62
99	0,063

* (compuestos de referencia)

- Los Compuestos (IA-I), (IA-vi), (IA-vii) y (IA-viii), o una de sus sales farmacológicamente aceptable, se pueden administrar per se, pero generalmente se desea administrarlos en forma de varios preparados farmacéuticos. También los preparados farmacéuticos se usan para animales o seres humanos.

- Los preparados farmacéuticos de acuerdo con la presente invención pueden comprender como ingrediente activo un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacológicamente aceptable, solo o como mezcla con cualquier otro ingrediente eficaz para el tratamiento. Los preparados farmacéuticos se preparan mezclando el

ingrediente activo con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables usando cualquier procedimiento bien conocido en el campo técnico de la ciencia farmacéutica.

En cuanto a las vías de administración, se prefiere escoger la vía más eficaz para el tratamiento, tal como la administración oral o la administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa y similares.

5 Entre los ejemplos de formulaciones figuran comprimidos, inyecciones y similares.

Entre los ejemplos de vehículo farmacéutico usado figuran lactosa, glucosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, estearato magnésico, éster de sorbitán de ácido graso, éster de ácido glicérico, poli(alcohol de vinilo), agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, propilenglicol, polietilenglicol etanol y similares. El preparado farmacéutico de acuerdo con la presente invención puede comprender varios otros aditivos tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, agentes de isotonicidad y emulsivos.

Los compuestos (IA-i), (IA-vi), (IA-vii) y (IA-viii), o una de sus sales farmacológicamente aceptable, generalmente se administran sistémicamente o localmente en forma de un preparado oral o parenteral cuando se usan para los fines antes mencionados. La dosis y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de la forma de administración, la edad y el peso corporal de un paciente, la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y factores similares. Generalmente se pueden administrar oralmente o parenteralmente de 0,1 a 1.000 mg/kg, preferiblemente de 0,5 a 500 mg/kg por administración individual para un adulto, una vez al día o unas pocas veces al día, o se pueden administrar intravenosamente de forma continua durante 1 a 24 horas. Sin embargo, la dosis y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de los diversos factores antes mencionados y similares.

Mejor modo de la práctica de la invención

20 La presente invención se explicará detalladamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) usados en los Ejemplos se midieron a 270 o 300 MHz y puede no haberse observado claramente siempre hidrógeno intercambiable dependiendo del compuesto y las condiciones experimentales. Para las descripciones de la multiplicidad de señales se usan las aplicadas generalmente, y el símbolo "a" representa una señal aparente ancha.

25 Ejemplo 1 (Compuesto 1) (Ejemplo de referencia)

Etapa 1: Se disolvieron en metanol (30 ml) acetofenona (4,00 g, 33,3 mmol) y tiosemicarbazida (3,15 g, 34,6 mmol). A la solución se añadió ácido clorhídrico (0,1 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (30 ml) y se recogieron por filtración los cristales depositados. Los cristales depositados se lavaron con agua y diisopropil éter y luego se secaron, obteniéndose acetofenona=tiosemicarbazona (5,64 g, 88 %).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,91-7,94 (m, 3H), 8,27 (s a, 1H), 10,21 (s a, 1H).

Etapa 2: La acetofenona=tiosemicarbazona (300 mg, 0,889 mmol) obtenida antes se disolvió en anhídrido acético (1,0 ml, 11 mmol). Después de mantener la solución a reflujo por calentamiento, la solución se enfrió a temperatura ambiente con una agitación vigorosa. A la mezcla de reacción se añadió diisopropil éter (3 ml) y se recogieron por filtración los cristales depositados. Después de poner en suspensión en diisopropil éter los cristales depositados y haber agitado durante 3 horas, se recogieron por filtración los cristales y se secaron, obteniéndose el Compuesto 1 (195 mg, 72 %).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,24-7,36 (s a, 5H), 11,63 (s a, 1H).

40 Ejemplo 7 (Compuesto 7) (Ejemplo de referencia)

Etapa 1: De manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo acetofenona=4-metiltiosemicarbazona (1,51 g, 77 %) a partir de 4-metiltiosemicarbazida 1,00 g, 9,51 mmol) y acetofenona (1,33 ml, 11,4 mmol).

Etapa 2: De manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 7 (1,03 g, 47 %) a partir de acetofenona=4-metiltiosemicarbazona (1,00 g, 9,51 mmol) obtenida antes.

45 RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 7,28-7,36 (m, 5H).

Ejemplo 12 (Compuesto 15) (Ejemplo de referencia)

Se disolvió en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) el Compuesto 7 (550 mg, 1,89 mmol) preparado en el Ejemplo 7. A la solución se añadió hidruro sódico al 60 % (0,23 g, 5,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y luego se secó sobre sulfato sódico

anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano 1/1), obteniéndose el Compuesto 15 (0,31 g, 66 %).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,17 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,91 (d a, J = 5,0 Hz, 3H), 3,92 (s a, 1H), 7,25-7,47 (m, 5H).

5 Ejemplo 14 (Compuesto 17) (Ejemplo de referencia)

De manera similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo el Compuesto 17 (580 mg, 71 %) a partir del Compuesto 19 (1,00 g, 3,13 mmol) obtenido en el Ejemplo 16 antes mencionado.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13 t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 4,02 (d a, J = 6,3 Hz, 1H), 7,22-7,38 (m, 5H),

10 Ejemplo 15 (Compuesto 18) (Ejemplo de referencia)

Se disolvió en acetona (2,0 ml) el Compuesto 17 (100 mg, 0,38 mmol) preparado en el Ejemplo 14. A la solución se añadió cloruro de acetilo (0,15 ml, 2,11 mmol) y piridina (0,15 ml, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió acetato de etilo y 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso y la mezcla se sometió a separación. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/2), obteniéndose el Compuesto 18 (0,07 g, 59 %). RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 n(s, 3H), 7,23-7,42 (m, 5H).

Ejemplo 16 (Compuesto 19) (Ejemplo de referencia)

20 A acetofenona-4-metiltiosemicarbazona (2,00 g, 9,66 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 7 se añadió anhídrido propiónico (8,67 ml, 67,6 mmol) y la mezcla se calentó y agitó a 100 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo e hidróxido sódico acuoso de 2 mol/l. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se sometió a separación. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/2), obteniéndose el Compuesto 19 (1,39 g, 45 %).

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66 (q, J = 7,5 Hz, 2), 3,45 (s, 3H), 7,21-7,42 (m, 5H).

Ejemplo 76 (Compuesto 79) (Ejemplo de referencia)

30 Etapa 1: A una solución de hidrazina monohidratada (1,00 ml, 20,6 mmol) en acetonitrilo (5,00 ml) se añadió isotiocianato de alilo (2,00 ml, 20,4 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió dietil éter (50 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido recogido se secó, obteniéndose 4-alquiltiosemicarbazida (1,22 g, 46 %).

35 RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4,11 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,47 (s a, 2H), 5,03 d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H)..

Etapa 2: De manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo acetofenona=4-aliltiosemicarbazona (1,74 g, 80 %) a partir de acetofenona (1,09 ml, 9,34 mmol) y 4-aliltiosemicarbazida (1,22 g, 9,31 mmol) preparada antes.

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 4,25 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 5,10 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,91-7,94 (m, 2H), 8,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,3 (s a, 1H).

40 Etapa 3: La acetofenona=4-aliltiosemicarbazona (30 mg, 0,11 mmol) preparada antes se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y a la solución se añadió cloruro de acetilo (0,17 ml, 2,32 mmol) y piridina (0,190 ml, 2,31 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso y luego la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, luego se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/2), obteniéndose el Compuesto 79 (25 mg, 89 %).

45 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,26 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,47-4,53 (m, 2H), 5,24 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H).

FAB-EM (m/z): 318 ($\text{M}^+ + 1$).

50 Ejemplo 88 (Compuesto 95)

Etapa 1: Se disolvió en diclorometano (60 ml) hidrocloreto de 2-aminoacetofenona (6,10 g, 35,5 mmol) y se añadió a la solución trietilamina (7,56 g, 74,9 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió a ella cloruro de metanosulfonilo (2,84 ml, 36,5 mmol). La solución se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y ácido clorhídrico de 1 ml/l y la mezcla se sometió a extracción con cloroformo. Después de haber secado la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se puso en suspensión en cloroformo (5 ml), se agitó la suspensión y luego se recogieron por filtración los cristales resultantes, obteniéndose 2-(metilsulfonilamino)acetofenona (4,58 g, 57 %).

Etapa 2: De manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-(metilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (3,08 g, 51 %) a partir de 2-(metilsulfonilamino)acetofenona (4,58 g, 20,2 mmol) preparada antes y tiosemicarbazida (1,84 g, 20,2 mmol).

Etapa 3: De manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 95 (1,81 g, 91 %) a partir de 2-(metilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (1,31 g, 4,36 mmol) preparada antes, cloruro de pivaloilo (2,10 g, 17,4 mmol) y piridina (1,38 g, 17,4 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 2,97 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 5,3, 13,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 8,5, 13,8 Hz, 1H), 5,10 (dd a, J = 5,32, 8,5 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 7,93 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 453 (M⁺+1).

Ejemplo 90 (Compuesto 97)

Etapa 1: De manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 88, se obtuvo 2-(etilsulfonilamino)acetofenona (367 mg, 39 %) a partir de hidrocloreto de 2-aminoacetofenona (714 mg, 4,16 mmol), trietilamina (1,45 ml, 10,4 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (0,434 ml, 4,58 mmol).

Etapa 2: De manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-(etilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (327 mg, 43 %) a partir de 2-(etilsulfonilamino)acetofenona (367 mg, 1,61 mmol) preparada antes y tiosemicarbazida (147 mg, 1,61 mmol).

Etapa 3: De manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 97 (39 mg, 25 %) a partir de 2-(etilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (99 mg, 0,330 mmol), cloruro de pivaloilo (162 µl, 1,32 mmol) y piridina (130 µl, 1,58 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H), 3,09 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 5,1, 13,5 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 8,1, 13,5 Hz, 1H), 4,99 (dd a, J = 5,1, 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,38 (s a, 5H), 7,93 (s a, 1H).

Ejemplo 92 (Compuesto 99)

Etapa 1: Etapa 1: Se disolvió metanosulfonamida (0,476 mg, 5,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y a la solución se añadió hidruro sódico al 60 % (0,275 g, 5,00 mmol) y la mezcla se agitó en baño de agua durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 3-cloropropiofenona (843 mg, 5,00 mmol). La mezcla se agitó en baño de agua durante una hora y luego a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) obteniéndose 3-(metilsulfonilamino)propiofenona (240 mg, 21 %).

Etapa 2: De manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3-(metilsulfonilamino)propiofenona=tiosemicarbazona (219 mg, 45 %) a partir de 3-(metilsulfonilamino)propiofenona (388 mg, 1,71 mmol) preparada antes y tiosemicarbazida (156 mg, 1,71 mmol).

Etapa 3: De manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 99 (218 mg, 86 %) a partir de 3-(metilsulfonilamino)propiofenona=tiosemicarbazona (200 mg, 0,696 mmol) obtenida antes, cloruro de pivaloilo (342 µl, 2,78 mmol) y piridina (219 µl, 2,78 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,21-3,44 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 1H), 4,45 (s a, 1H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,97 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 467 (M⁺-1).

Ejemplo 93 (Compuesto 100)

De manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo un compuesto oleoso a partir de 2-(metilsulfonilamino)propiofenona=tiosemicarbazona (173 mg, 0,604 mmol) preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 92, cloruro de isobutilo (316 µl, 3,02 mmol) y piridina (292 µl, 3,62 mmol). El compuesto oleoso se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se añadió carbonato potásico (1,00 g, 7,24 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante

1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró el filtrado. Luego se añadió al concentrado cloroformo, agua y ácido clorhídrico de 1 mol/l y la solución se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metano = 20/1), obteniéndose el Compuesto 100 (111 mg, 41 %).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,99-1,07 (m, 12H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 3,24-3,38 (m, 2H), 7,15 (t a, J = 5,9 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 5H), 11,6 (s a, 1H).

Ejemplo 95 (Compuesto 102) (Ejemplo de referencia)

De manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 102 (64,6 mg, 39 %) a partir de 2-(metilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (100 mg, 0,333 mmol) preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 88, cloruro de isobutirilo (140 μl , 1,33 mmol) y piridina (108 μl , 1,33 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,10-3,30 (m, 3H), 4,01 (dd, J = 4,8, 14,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 7,8, 14,2 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 7,26-7,40 (m, 5H).

Ejemplo 96 (Compuesto 103)

El Compuesto 102 (40,0 mg, 0,0805 mmol) preparado en el Ejemplo 95 se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se añadió carbonato potásico (1,00 g, 7,24 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Luego se añadió al residuo cloroformo, ácido clorhídrico de 1 mol/l y agua, y la mezcla se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo/metanol = 20/1), obteniéndose el Compuesto 103 (24,2 mg, 84 %).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 5,0, 13,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 8,2, 13 Hz, 1H), 5,35 (dd a, J = 5,0, 8,2 Hz, 1H), 7,26-7,40 (m, 5H), 8,02 (s a, 1H).

Ejemplo 111 (Compuesto 118) (Ejemplo de referencia)

De manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 118 (302 mg, 26 %) a partir de 2-(metilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (1,00 g, 3,49 mmol), preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 88, anhídrido acético (659 μl , 6,98 mmol) y piridina (565 μl , 6,98 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,04 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H).

AP-EM (m/z): 329 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 112 (Compuesto 119)

El Compuesto 118 (10,6 mg, 0,0323 mmol) preparado en el Ejemplo 111 se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml). A la solución se añadió dimetilaminopiridina (7,9 mg, 0,0646 mmol) y piridina (7,8 μl , 0,0969 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió cloruro de pivaloilo (20 μl , 0,162 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y ácido clorhídrico de 1 mol/l y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo/metanol = 12/1), obteniéndose el Compuesto 119 (5,3 mg, 40 %).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 5,2, 14,0 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 8,1, 13,9 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 7,29-7,40 (, 5H), 8,11 (s a, 1H).

Ejemplo 133 (Compuesto 140)

El Compuesto 118 (50 mg, 0,15 mmol) preparado en el Ejemplo 111 se disolvió en diclorometano (2 ml). A esta solución se añadió piridina (0,031 ml, 0,38 mmol) y cloruro de hexanoilo (0,053 ml, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió más piridina (0,012 ml, 0,15 mmol) y cloruro de hexanoilo (0,021 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo/metanol = 15/1), obteniéndose el Compuesto 140 (52 mg, 80 %).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,22-1,41 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,98 (dd, $J = 5,4, 13,9$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 8,1, 13,9$ Hz, 1H), 5,38 (dd, $J = 5,4, 8,1$ Hz, 1H), 7,20-7,44 (m, 5H), 8,02 (s, 1H).

AP-EM (m/z): 427 ($\text{M}^+ + 1$).

5 Ejemplo 160 (Compuestos 168 y 169)

Etapa 1: Se disolvió hidrocloreto de 2-aminoacetofenona (4,56 g, 26,6 mmol) en diclorometano (250 ml). A la solución se añadió trietilamina (9,30 ml, 66,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió a la misma cloruro de clorometanosulfonilo (pureza del 90 %, 3,60 ml, 36,3 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Al residuo se añadió dietil éter y los cristales depositados se recogieron por filtración y se secaron, obteniéndose 2-(clorometilsulfonilamino)acetofenona (5,00 g, 76 %).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4,67 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,54 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,01 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 247 (M^+).

Etapa 2: Se disolvieron en metanol (60 ml) la 2-(clorometilsulfonilamino)acetofenona (1,00 g, 4,05 mmol) preparada antes e hidrocloreto de tiosemicarbazida (1,03 g, 8,07 mmol). A la solución se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,00 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y al residuo se añadió acetato sódico y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/1 y 2/1), obteniéndose 2-(clorometilsulfonilamino)-acetofenona=tiosemicarbazona (0,51 g, 40 %).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4,178 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 8,13 (s a, 1H), 8,48 (a, 2H), 8,85 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 319 (M^+).

Etapa 3: Se disolvió en cloroformo (250 ml) la 2-(clorometilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (7,48 g, 23,4 mmol) preparada antes. A la solución se añadió piridina (11,4 ml, 141 mmol) y cloruro de pivaloilo (8,70 ml, 70,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió anhídrido acético (4,40 ml, 46,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/1 y 2/1), obteniéndose el Compuesto 168 (3,56 g, 25 %) y el Compuesto 169 (1,77 g, 14 %).

Compuesto 168

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,16 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 4,00 (dd, $J = 11,3, 8,0$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 11,3, 2,5$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H), 8,10 (s a, 1H), 11,2 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 446 (M^+).

Compuesto 169

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,01(s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,95 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 8,08 (s a, 1H), 11,6 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 404 (M^+).

Ejemplo 161 (Compuestos 170 y 171)

Etapa 1: Se disolvió hidrocloreto de 2-aminoacetofenona (1,00 g, 5,85 mol) en diclorometano (50 ml). A la solución se añadió trietilamina (2,50 ml, 17,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió a la misma cloruro de cloroetanosulfonilo (0,92 ml, 8,80 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente por

evaporación a presión reducida. Al residuo se añadió un disolvente mezcla de acetato de etilo y n-hexano para cristalización, obteniéndose 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona (0,42 g, 32 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 5,42 (s a, 1H), 5,94 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,53 (dd a, J = 16,2, 9,9 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

AP-EM (m/z): 225 (M^+).

Etapa 2: Se disolvieron en metanol (20 ml) la 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona (0,32 g, 1,42 mmol) preparada antes e hidrocloreto de tiosemicarbazida (0,27 g, 2,13 mmol). A la solución se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Al residuo se añadió acetato sódico y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/1), obteniéndose 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (0,25 g, 58 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,10 (s, 2H), 5,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 16,8, 9,9 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,52-7,53 (m, 3H), 7,81 (s a, 1H), 8,70 (m, 1H).

AP-EM (m/z): 297 (M^+).

Etapa 3: Se disolvió en acetona (10 ml) la 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (0,25 g, 0,83 mmol) obtenida antes. A la solución se añadió piridina (0,34 ml, 4,17 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,31 ml, 2,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió anhídrido acético (0,16 ml, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción y al residuo se añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se sometió a separación. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/1), obteniéndose el Compuesto 170 (0,18 g, 52 %) y el Compuesto 171 (0,10 g, 26 %).

Compuesto 170

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,87 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 13,4, 7,9 Hz, 1H), 5,57 (s a, 1H), 5,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,49 (dd a, J = 16,5, 9,9 Hz, 1H); 7,27-7,34 (m, 5H), 8,22 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 424 (M^+).

Compuesto 171

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 3,5 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 13,5, 8,1 Hz, 1H), 5,29 (s a, 1H), 5,93 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,53 (dd a, J = 16,4, 9,6 Hz, 1H); 7,27-7,34 (m, 5H), 8,06 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 466 (M^+).

Ejemplo 162 (Compuesto 172)

Se disolvió en acetronitrilo (3 ml) el Compuesto 170 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la Etapa 3 del Ejemplo 161. A la solución se añadió morfolina (0,10 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), obteniéndose el Compuesto 172 (0,04 g, 77 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,42-2,45 (m, 4H), 2,78 (dq, J = 16,5, 6,0 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,65-3,68 (m, 4H), 4,04 (dd, J = 14,1, 4,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 14,1, 7,5 Hz, 1H), 5,73 (s a, 1H), 7,30-7,38 (m, 5H), 8,05 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 511 (M^+).

Ejemplo 163 (Compuesto 173)

De manera similar a la del Ejemplo 162, se obtuvo el Compuesto 173 (0,03 g, 66 %) a partir del Compuesto 170 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la Etapa 3 del Ejemplo 161 y etilamina acuosa al 70 % (0,10 ml).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (s, 9H), 2,65 (quint, J = 7,2 Hz, 2H), 3,05-3,09 (m, 2H), 3,18-3,20 (m, 2H), 4,00 (d, J = 13,5, 1H), 4,55 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 8,07 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 470 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 164 (compuesto 174)

De manera similar a la del Ejemplo 162, se obtuvo el Compuesto 174 (0,03 g, 67 %) a partir del Compuesto 170 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la Etapa 3 del Ejemplo 161 y solución 2 mol/l de dimetilamina en metanol (0,10 ml).

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (s, 9H), 2,24 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 2H), 4,00 (d, J = 13,5, 1H), 4,56 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 7,31-7,36 (m, 5H), 8,06 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 469 (M^+).

Ejemplo 165 (Compuesto 175)

- 10 De manera similar a la del Ejemplo 162, se obtuvo el Compuesto 175 (0,03 g, 52 %) a partir del Compuesto 170 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la Etapa 3 del Ejemplo 161 y 2-aminoetanol (0,10 ml).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 2,65-2,78 (m, 2H), 3,08-3,30 (m, 4H), 3,64 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 8,25 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 485 (M^+).

Ejemplo 166 (Compuesto 176)

- 15 De manera similar a la del Ejemplo 162, se obtuvo el Compuesto 176 (0,01 g, 26 %) a partir del Compuesto 171 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la Etapa 3 del Ejemplo 161 y etilamina acuosa al 70 % (0,10 ml).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,18 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 2,63 (quint, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73 (q a, J = 6,3 Hz, 1H), 2,84 (q a, J = 6,2 Hz, 1H), 3,18 (t a, J = 6,6 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,85 (s a, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 8,02 (s a, 1H).

- 20 AP-EM (m/z): 512 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 167 (Compuesto 177)

De manera similar a la del Ejemplo 162, se obtuvo el Compuesto 177 (0,02 g, 39 %) a partir del Compuesto 171 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la Etapa 3 del Ejemplo 161 y solución de 2 mol/l de dimetilamina en metanol (0,10 ml).

- 25 MN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 2,25 (s, 6H), 2,73 (q a, J = 6,3 Hz, 12H), 2,84 (q a, J = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (t a, J = 6,6 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,85 (s a, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 8,02 (s a, 1H).

AP-EM (m/z): 512 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 170 (Compuesto 180) (Ejemplo de referencia)

- 30 Se disolvieron en metanol (800 ml) el Compuesto 100 (304 mg, 0,0690 mmol) preparado en el Ejemplo 93 y cloruro de cerio heptahidratado (257 mg, 0,690 mmol). A la solución se añadió gradualmente borohidruro sódico (522 mg, 13,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo se añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l (100 ml) y la mezcla se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/acetona/acetato de etilo = 9/1/1/1) obteniéndose el Compuesto 180 (217 mg, 85 %).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,68 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,18 (s a, 2H), 4,51 (s a, 1H), 7,30 (m, 5H).

AP-EM (m/z): 371 ($\text{M}^+ + 1$).

- 40 **Ejemplo 171 (Compuesto 181)**

De manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 181 (87,3 mg, 71 %) a partir del Compuesto 180 (100 mg, 0,270 mmol) preparado en el Ejemplo 170, piridina (65,4 μl , 0,810 mmol) y cloruro de pivaloilo (83,4 μl , 0,676 mmol).

AP-EM (m/z): 455 ($\text{M}^+ + 1$).

- 45 **Ejemplo 175 (Compuesto 185)**

De manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 92, se obtuvo el Compuesto 185 (16,7 g, 85 %) a partir de 3-(metil-sulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (14,4 g, 47,9 mmol), cloruro de propionilo (16,7 ml, 192 mmol) y piridina (18,6 ml, 230 mmol)

5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 4,55 (s a, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 8,01 (s a, 1H).

Ejemplo 176 (Compuesto 186) (Compuesto de referencia)

De manera similar a la del Ejemplo 170, se obtuvo el Compuesto 186 (11,7 g, 81 %) a partir del Compuesto 185 (16,7 g, 40,5 mmol) preparado en el Ejemplo 175, cloruro de cerio heptahidratado (15,1 g, 40,5 mol) y borohidruro sódico (12,8 g, 338 mmol).

10 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13 (t, J = 8,7 Hz, 3H), 2,61-2,71 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,27-3,47 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 1H), 4,21 (s a, 2H), 4,65 (s a, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H).

Ejemplo 177 (Compuesto 187)

15 De manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 187 (90,3 mg, 76 %) a partir del Compuesto 186 (96,0 mg, 0,269 mmol) preparado en el Ejemplo 176, piridina (65,4 μl, 0,810 mmol) y cloruro de pivaloilo (83,4 μl, 0,676 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), 2,66 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,58 (s a, 1H), 7,32 (m, 5H), 8,08 (s a, 1H)..

AP-EM (m/z): 441 (M⁺+1).

Ejemplo 190 (Compridos)

20 De acuerdo con el procedimiento convencional se obtienen comprimidos que tienen la composición siguiente

Compuesto 1	5 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de patata	30 mg
Poli(alcohol vinílico)	2 mg
25 Estearato magnésico	1 mg
Colorante de alquitrán	indicios

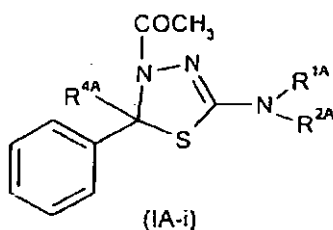
Aplicabilidad industrial

30 La presente invención proporciona un derivado de tiadiazolina o una de sus sales farmacológicamente aceptable que es útil para el tratamiento terapéutico de un tumor maligno humano, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de pulmón, tumor de cerebro, cáncer de laringe, cáncer hematológico, tumor urinario o genital, incluidos cáncer de vejiga y cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de piel, carcinoma hepático, cáncer pancreático, o cáncer de útero. Además, la presente invención proporciona un agente antitumoral que comprende un derivado de tiadiazolina o una de sus sales farmacológicamente aceptable
35 como ingrediente activo

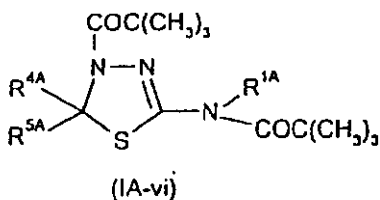
40

REIVINDICACIONES

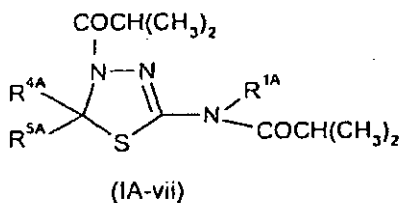
1. Un compuesto de fórmula



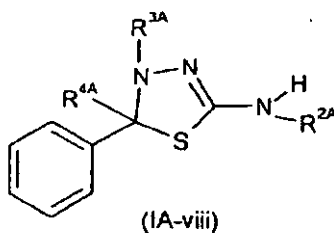
- 5 en la que
 R^{1A} es -H, R^{2A} es $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;
 o un compuesto de fórmula



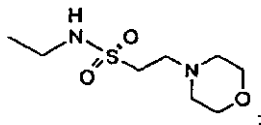
- 10 en la que
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo;
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo;
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo;
 o un compuesto de fórmula



- 15 en la que
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo; o
 R^{1A} es -H, R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ y R^{5A} es -fenilo;
 o un compuesto de fórmula

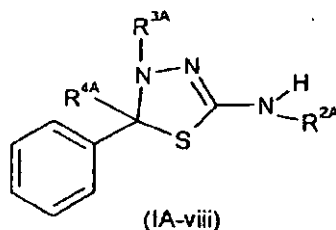


- 20 en la que
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{CONCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;
 R^{2A} es $-\text{COCH}_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;
 25 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es



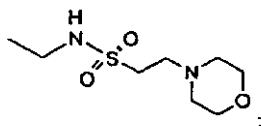
- 5 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; o
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



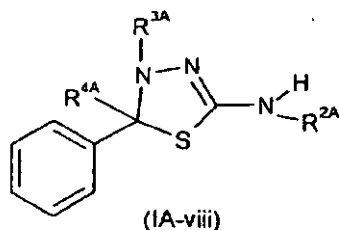
en la que

- 15 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;
 R^{2A} es $-\text{COCH}_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
20 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es



- 25 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; o
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;
- 30 o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 de fórmula

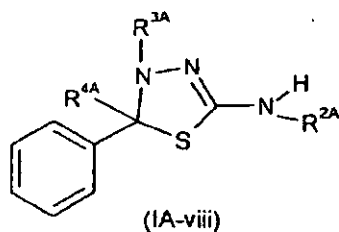


en la que

- 5 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{CONCH}_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; o
 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;

o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

- 10 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de fórmula

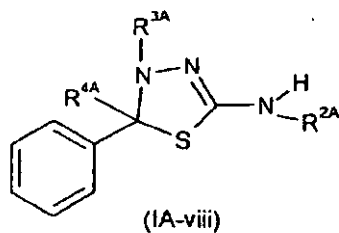


en la que

R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,

- 15 o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de fórmula

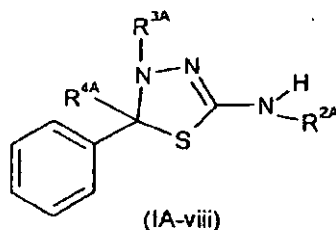


en la que

- 20 R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ y R^{4A} es $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$,

o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula



en la que

R^{2A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, R^{3A} es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ y R^{4A} es $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,

o una de sus sales farmacológicamente aceptable.

- 5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamento.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamento antitumoral.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de un tumor maligno humano.
- 10 10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el tumor maligno humano es cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, cáncer hematológico, tumor urinario o genital incluidos cáncer de vejiga y cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de piel, carcinoma hepático, cáncer pancreático o cáncer uterino.
- 15 11. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor maligno humano.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el tumor maligno humano es cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, cáncer hematológico, tumor urinario o genital incluidos cáncer de vejiga y cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de piel, carcinoma hepático, cáncer pancreático o cáncer uterino.

20