



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 642**

51 Int. Cl.:

C07D 285/135 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)

C07D 285/14 (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/497** (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02788786 .8**

96 Fecha de presentación : **11.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1454903**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2004**

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:
25.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2011

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

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

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).

DescripciónCampo técnico

La presente invención se refiere a un agente antineoplásico que comprende un derivado de tiadiazolina, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como principio activo, y un derivado de tiadiazolina, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es útil para el tratamiento terapéutico de un tumor.

Técnica Antecedente

En las quimioterapias del cáncer, se han usado una diversidad de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes antimitóticos tales como taxano y alcaloides de la vinca, inhibidores de la topoisomerasa, agentes alquilantes y similares. Estos agentes tienen efectos secundarios tales como toxicidad para la médula ósea y neuropatía, un problema de resistencia a fármacos y similares. Por lo tanto, hasta ahora se han deseado nuevos agentes antineoplásicos que supongan una mejora en los problemas anteriores.

Se sabe que los derivados de tiadiazolina tienen actividad inhibidora contra la activación del factor de transcripción STAT6, acción antagonista de integrina y el control de plagas de insectos o ácaros (Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada N° 2000-229959, documentos WO01/56994, US6235762). Además, se sabe que los derivados tienen actividad antibacteriana, actividad inhibidora de la ACE y similares [J. Bangladesh Chem. Soc., Vol. 5, pág. 127 (1992), documento WO93/22311, Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada N° 62-53976 (1987)].

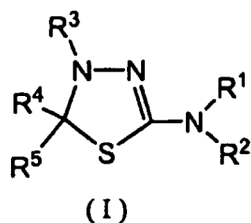
Divulgación de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de tiadiazolina, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, 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 cerebral, cáncer laríngeo, cáncer hematológico, tumor urinario o genital, incluyendo cáncer de vejiga y cáncer prostático, cáncer renal, carcinoma cutáneo, carcinoma hepático, cáncer pancreático o cáncer uterino. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un agente antineoplásico que comprende un derivado de tiadiazolina, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como principio activo.

La presente invención se refiere a los siguientes (1) a (40).

(1) Un uso de un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento que es un agente antitumoral:

2



< en la que

R^1 representa

5

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (c) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (d) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (e) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
- (f) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
- (g) arilo sustituido o sin sustituir;

10

R^4 representa

- (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (b) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (c) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
- (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
- (f) arilo sustituido o sin sustituir;

15

R^2 representa

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (c) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (d) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (e) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
- (f) $-C(=W)R^6$ [en la que

20

W representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^6 representa

25

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
- (v) arilo sustituido o sin sustituir,

30

- (vi) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir,
 (vii) $-NR^7R^8$ (en la que R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o R^7 y R^8 se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir),
 (viii) $-OR^9$ (en la que R^9 representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o
 (ix) $-SR^{10}$ (en la que R^{10} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],
 (g) $-NR^{11}R^{12}$ {en la que R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno representa
 (i) un átomo de hidrógeno,
 (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (iii) alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, o
 (v) $-C(=O)R^{13}$ [en la que R^{13} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, $-NR^{7A}R^{8A}$ (en la que R^{7A} y R^{8A} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^7 y R^8 mencionados anteriormente) o $-OR^{9A}$ (en la que R^{9A} tiene el mismo significado que el del R^9 mencionado anteriormente)]}, o
 (h) $-SO_2R^{14}$ (en la que R^{14} representa
 (i) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (ii) alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (iii) arilo sustituido o sin sustituir, o
 (iv) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), o
 R^1 y R^2 se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo

heterocíclico sustituido o sin sustituir,

R^5 representa

- (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (b) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (c) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
- (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o
- (f) arilo sustituido o sin sustituir, o

R^4 y R^5 se combinan para representar $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ {en la que

Q representa un enlace sencillo, fenileno sustituido o sin sustituir o cicloalquileno C_{3-8} , $m1$ y $m2$ son iguales 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, R^{28} , R^{29} , R^{28A} y R^{29A} son iguales o diferentes y cada uno representa

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (c) $-OR^{30}$ [en la que R^{30} representa

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (iv) $-CONR_{31}R^{32}$ (en la que R^{31} y R^{32} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir),

- (v) $-SO_2NR^{33}R^{34}$ (en la que R^{33} y R^{34} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o

- (vi) $-COR^{35}$ (en la que R^{35} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],

- (d) $-NR^{36}R^{37}$ [en la que R^{36} y R^{37} son iguales o diferentes y cada

uno representa

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (iii) $-COR^{38}$ (en la que R^{38} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-10} sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir, amino, alquilamino C_{1-10} sustituido o sin sustituir, di(alquil C_{1-10})amino sustituido o sin sustituir o arilamino sustituido o sin sustituir), o
- (iv) $-SO_2R^{39}$ (en la que R^{39} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)], o

- (e) $-CO_2R^{40}$ (en la que R^{40} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), y

cuando m_1 o m_2 es un número entero de 2 o más, cada R^{28} , R^{29} , R^{28A} y R^{29A} pueden ser iguales o diferentes, respectivamente, y dos cualesquiera de R^{28} , R^{29} , R^{28A} y R^{29A} que están unidos a los dos átomos de carbono adyacentes pueden combinarse para formar un enlace}, y

R^3 representa

- (a) un átomo de hidrógeno o
- (b) $-C(=W^A)R^{6A}$ (en la que W^A y R^{6A} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los W y R^6 mencionados anteriormente);

en la que el sustituyente o sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido, el alcoxi C_{1-10} sustituido, el alqueno C_{2-8} sustituido, el alquino C_{2-8} sustituido, el cicloalquilo C_{3-8} sustituido, el alquilamino C_{1-10} sustituido y el di(alquil C_{1-10})amino sustituido son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo A que consiste en

- (1) halógeno, (2) oxo, (3) hidroxilo, (4) nitro, (5) azido, (6) cicloalquilo C_{3-8} , (7) arilo,
- (8) un grupo heterocíclico, (9) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido),
- (10) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico

sustituido),

(11) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ <en la que R^{15} y R^{16} son iguales o diferentes y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) hidroxilo, (iii) cicloalquilo C_{3-8} , (iv) alquilo C_{1-10} , (v) alquenilo C_{2-8} , (vi) arilo, (vii) un grupo heterocíclico, (viii) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), (ix) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido) o (x) alquilo C_{1-10} sustituido {en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, $-\text{CONR}^{15\text{A}}\text{R}^{16\text{A}}$ [en la que $\text{R}^{15\text{A}}$ y $\text{R}^{16\text{A}}$ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-10} o alquilo C_{1-10} sustituido (en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (a) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, amino, alquilamino C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})amino), o $\text{R}^{15\text{A}}$ y $\text{R}^{16\text{A}}$ se combinan para formar un grupo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente], $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ [en la que R^{41} y R^{42} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alcanóilo C_{2-11} , aroílo, arilo, un grupo heterocíclico, alquilo C_{1-10} sustituido (el sustituyente en dicho alquilo C_{1-10} sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (a) mencionados anteriormente en el alquilo C_{1-10} sustituido), un alcanóilo C_{2-11} sustituido (en dicho alcanóilo C_{2-11} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (b) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-10} , amino, alquilamino C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})amino), aroílo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho aroílo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (b) mencionados anteriormente en el alcanóilo C_{2-11} sustituido), arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido) o un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido

tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), o R^{41} y R^{42} se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)), o R^{15} y R^{16} se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)>,

(12) $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$ {en la que R^{26} representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) alquilo C_{1-10} , (iii) cicloalquilo C_{3-8} , (iv) alquenilo C_{2-8} , (v) alquinilo C_{2-8} , (vi) arilo, (vii) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido) o (viii) alquilo C_{1-10} sustituido [en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (c) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, $-\text{CONR}^{15\text{B}}\text{R}^{16\text{B}}$ (en la que $\text{R}^{15\text{B}}$ y $\text{R}^{16\text{B}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente), y $-\text{NR}^{41\text{A}}\text{R}^{42\text{A}}$ (en la que $\text{R}^{41\text{A}}$ y $\text{R}^{42\text{A}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente))},

(13) $-\text{COR}^{26\text{A}}$ (en la que $\text{R}^{26\text{A}}$ tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente,

(14) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ <en la que R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) alquilo C_{1-10} , (iii) alquenilo C_{2-8} , (iv) aroilo, (v) arilo, (vi) un grupo heterocíclico, (vii) cicloalquilo C_{3-8} , (viii) aralquiloalcoxi C_{7-15} , (ix) alquilo C_{1-10} sustituido {en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (d) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, arilo sustituido

(el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{19}$ (en la que n representa un número entero de 1 a 15, y R^{19} representa alquilo C_{1-10}), $-\text{CONR}^{15\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$ (en la que $\text{R}^{15\text{C}}$ y $\text{R}^{16\text{C}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente), $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ [en la que R^{24} representa alquilo C_{1-10} , arilo o arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido)] y $-\text{NR}^{41\text{B}}\text{R}^{42\text{B}}$ (en la que $\text{R}^{41\text{B}}$ y $\text{R}^{42\text{B}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente)}, (x) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), (xi) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), (xii) $-\text{COR}^{26\text{B}}$ {en la que $\text{R}^{26\text{B}}$ representa alquilo C_{1-10} , alqueniilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, alquilo C_{1-10} sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (c) mencionados anteriormente en el alquilo C_{1-10} sustituido), arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), $-\text{NR}^{26\text{C}}\text{R}^{26\text{D}}$ (en la que $\text{R}^{26\text{C}}$ y $\text{R}^{26\text{D}}$ son iguales o diferentes, y cada uno tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente) o $-\text{OR}^{27}$ [en la que R^{27} representa alquilo C_{1-10} , arilo, alquilo C_{1-10} sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente (c) mencionado anteriormente en el alquilo C_{1-10} sustituido) o arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido)]} o (xiii) $-\text{SO}_2\text{R}^{26\text{E}}$ (en la que $\text{R}^{26\text{E}}$ tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente), o R^{17}

y R^{18} se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)>,

(15) $-N^+R^{20}R^{21}R^{22}X^-$ (en la que R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y cada uno representa alquilo C_{1-10} , o R^{20} y R^{21} se combinan para formar un grupo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente, R^{22} representa alquilo C_{1-10} y X representa cada átomo de cloro, bromo o yodo),

(16) $-OR^{23}$ {en la que R^{23} representa (i) alquilo C_{1-10} , (ii) cicloalquilo C_{3-8} , (iii) arilo, (iv) un grupo heterocíclico, (v) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), (vi) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), (vii) alquilo C_{1-10} sustituido [en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (e) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), $-O(CH_2CH_2O)_{nA}R^{19A}$ (en la que nA y R^{19A} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los n y R^{19} mencionados anteriormente), $-CONR^{15D}R^{16D}$ (en la que R^{15D} y R^{16D} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16}), y $-NR^{41C}R^{42C}$ (en la que R^{41C} y R^{42C} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente)], (viii) $-COR^{26F}$ (en la que R^{26F} tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente) o (ix) $-CONR^{15E}R^{16E}$ (en la que R^{15E} y R^{16E} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente)},

(17) $-SR^{23A}$ (en la que R^{23A} tiene el mismo significado que el del R^{23} mencionado anteriormente),

(18) $-SO_2R^{25}$ en la que R^{25} representa (i) alquilo C_{1-10} , (ii) cicloalquilo C_{3-8} , (iii) arilo, (iv) alquilo C_{1-10} sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente (c) mencionado anteriormente en el alquilo C_{1-10} sustituido), (v) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), o (vi) $-NR^{15F}R^{16F}$ (en la que R^{15F} y R^{16F} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente)], y
(19) $-OSO_2R^{25A}$ (en la que R^{25A} tiene el mismo significado que el del R^{25} mencionado anteriormente);

en la que el sustituyente o sustituyentes en el arilo sustituido, el ariloxi sustituido, el arilamino sustituido y el fenileno sustituido son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo B que consiste en

(1) halógeno, (2) alquilo C_{1-10} , (3) nitro, (4) oxo, (5) hidroxí, (6) alcoxi C_{1-10} , (7) amino, (8) alquilamino C_{1-10} , (9) di(alquil C_{1-10})amino, (10) alquilaminocarboniloxi C_{1-10} , (11) di(alquil C_{1-10})aminocarboniloxi, (12) alcanóilo C_{2-9} , (13) alcanoilamino C_{2-9} , (14) alcanoiloxi C_{2-9} , (15) arilo, (16) arilsulfonilo; (17) amino heterocíclico, (18) aroílo, (19) carboxi, (20) alcóxicarbonilo C_{1-10} , (21) ciano, (22) metilendioxí, (23) alquilo C_{1-10} sustituido (en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (f) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, hidroxí y alcoxi C_{1-10}),

(24) arilsulfonilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilsulfonilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (f) mencionados anteriormente), y

(25) amino heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho amino heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (f) mencionados anteriormente); y

en la que el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo C que consiste en

(1) halógeno, (2) alquilo C_{1-10} , (3) nitro, (4) oxo, (5) hidroxí, (6) alcoxi C_{1-10} , (7) amino, (8) alquilamino C_{1-10} , (9) di(alquil C_{1-10})amino, (10) alquilaminocarboniloxi

- 5 C₁₋₁₀, (11) di(alquil C₁₋₁₀)aminocarbonilo, (12) alcanoílo C₂₋₉, (13) alcanoilamino C₂₋₉, (14) alcanoilo C₂₋₉, (15) arilo, (16) arilsulfonilo, (17) amino heterocíclico, (18) aroílo, (19) carboxi, (20) alcóxicarbonilo C₁₋₁₀, (21) ciano, (22) metilendioxi, (23) alquilo C₁₋₁₀ sustituido (en dicho alquilo C₁₋₁₀ sustituido, el sustituyente o sustituyentes (f) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀, di(alquil C₁₋₁₀)amino, hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀), (24) arilsulfonilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilsulfonilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (f) mencionados anteriormente),
- 10 (25) amino heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho amino heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (f) mencionados anteriormente), y (26) oxo >.
- 15 (2) El uso de acuerdo con (1), en el que R⁴ es (a) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir, (b) alquínilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir, (c) alquénilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir, (d) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o (f) arilo sustituido o sin sustituir, y R⁵ es (d) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o (f) arilo sustituido o sin sustituir, o R⁴ y R⁵ se combinan para representar $-(CR^{2B}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$.
- 20 (3) El uso de acuerdo con (1), en el que R⁵ es (a) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir, (b) alquínilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir, (c) alquénilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir, o (d) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir.
- 25 (4) El uso de acuerdo con (1) o (2), en el que R⁵ es (f) arilo sustituido o sin sustituir, o (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir.
- (5) El uso de acuerdo con (1) o (2), en el que R⁵ es fenilo sustituido o sin sustituir o tienilo sustituido o sin sustituir.
- 30 (6) El uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), en el que R⁴ es (a) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir.
- (7) El uso de acuerdo con (1), en el que R⁴ y R⁵ se combinan para representar $-(CR^{2B}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$.
- 35 (8) El uso de acuerdo con (1), en el que R⁴ y R⁵ se combinan para representar $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$.

(9) El uso de acuerdo con (7) o (8), en el que Q es fenileno sustituido o sin sustituir.

(10) El uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), en el que R^1 es (a) un átomo de hidrógeno, o (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

5 (11) El uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), en el que R^1 es (a) un átomo de hidrógeno.

(12) El uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en el que R^2 es (f) - $C(=W)R^6$.

10 (13) El uso de acuerdo con (12), en el que R^6 es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir.

(14) El uso de acuerdo con (12) o (13); en el que W es un átomo de oxígeno.

15 (15) El uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), en el que R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir junto con el átomo de nitrógeno adyacente.

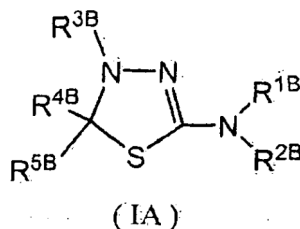
(16) El uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), en el que R^3 es - $C(=W^A)R^{6A}$.

20 (17) El uso de acuerdo con (16), en el que R^{6A} es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir.

(18) El uso de acuerdo con (16), en el que R^{6A} es alquilo C_{1-10} .

(19) El uso de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (18), en el que W^A es un átomo de oxígeno.

25 (20) Un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula general (IA) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



{en la que

R^{18} representa

(a) un átomo de hidrógeno,

30 (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

- (c) alquínilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (d) alquénilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (e) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 (f) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
 (g) arilo sustituido o sin sustituir;
- 5 R^{4B} representa
- (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (b) alquínilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir.
 (c) alquénilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
 (f) arilo sustituido o sin sustituir;
- 10 R^{2B} representa
- (a) un átomo de hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (c) alquínilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (d) alquénilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (e) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 (f) $-C(=W^B)R^{6B}$ [en la que
- 15 W^B representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.
 R^{5B} representa
- (i) un átomo de hidrógeno,
 (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (iii) alquénilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 (v) arilo sustituido o sin sustituir,
 (vi) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir,
 (vii) $-NR^{7B}R^{8B}$ (en la que R^{7B} y R^{8B} son iguales o
 diferentes y cada uno representa un átomo de
 hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 alquénilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo
 C_{3-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin
 sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin
 sustituir, o R^{7B} y R^{8B} se combinan junto con el
- 20
25
30
35

átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir),

(viii) $-OR^{9B}$ (en la que R^{9B} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o

(ix) $-SR^{10B}$ (en la que R^{10B} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],

(g) $-NR^{11B}R^{12B}$ {en la que R^{11B} y R^{12B} son iguales o diferentes y cada uno representa

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,

(iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, o

(v) $-C(=O)R^{13B}$ [en la que R^{13B} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, $-NR^{7B}R^{8B}$ (en la que R^{7B} y R^{8B} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{7B} y R^{8B} mencionados anteriormente), o $-OR^{9B}$ (en la que R^{9B} tiene el mismo significado que el del R^{9B} mencionado anteriormente)]}, o

(h) $-SO_2R^{14B}$ (en la que R^{14B} representa

(i) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(ii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,

(iii) arilo sustituido o sin sustituir, o

(iv) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), o

R^{1B} y R^{2B} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir,

R^{5B} representa

(a) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o

(b) arilo sustituido o sin sustituir, o

R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CR^{28B}R^{29B})_{p1}-Q^B-(CR^{28BB}R^{29BB})_{p2}-$ (en la que

Q^B representa un enlace sencillo, fenileno sustituido o sin sustituir o cicloalquileo C_{3-8} , $p1$ y $p2$ son iguales o diferentes y cada uno representa un número entero de 0 a 4, con la condición de que $p1$ y $p2$ no sean 0 al mismo tiempo, R^{28B} , R^{29B} , R^{28BB} y R^{29BB} son iguales o diferentes y cada uno representa

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (c) $-OR^{30B}$ [en la que R^{30B} representa

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (iii) alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (iv) $-\text{CONR}^{31B}R^{32B}$ (en la que R^{31B} y R^{32B} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir),

- (v) $-\text{SO}_2\text{NR}^{33B}R^{34B}$ (en la que R^{33B} y R^{34B} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o

- (vi) $-\text{COR}^{35B}$ (en la que R^{35B} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],

- (d) $-\text{NR}^{36B}R^{37B}$ [en la que R^{36B} y R^{37B} son iguales o diferentes y cada uno representa

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (iii) $-\text{COR}^{38B}$ (en la que R^{38B} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-10} sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir, amino, alquilamino C_{1-10} sustituido o sin sustituir, di(alquil C_{1-10})amino sustituido o sin sustituir

o arilamino sustituido o sin sustituir), o

(iv) $-\text{SO}_2\text{R}^{39\text{B}}$ (en la que $\text{R}^{39\text{B}}$ representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)], o

(e) $-\text{CO}_2\text{R}^{40\text{B}}$ (en la que $\text{R}^{40\text{B}}$ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), y

cuando p1 o p2 es un número entero de 2 o más, cada $\text{R}^{28\text{B}}$, $\text{R}^{29\text{B}}$, $\text{R}^{28\text{BB}}$ y $\text{R}^{29\text{BB}}$ pueden ser iguales o diferentes, respectivamente, y dos cualesquiera de $\text{R}^{28\text{B}}$, $\text{R}^{29\text{B}}$, $\text{R}^{28\text{BB}}$ y $\text{R}^{29\text{BB}}$ que están unidos a los dos átomos de carbono adyacentes pueden combinarse para formar un enlace}, y

$\text{R}^{3\text{B}}$ representa

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) $-\text{C}(=\text{W}^{\text{BB}})\text{R}^{6\text{BB}}$ (en la que W^{BB} y $\text{R}^{6\text{BB}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los W^{B} y $\text{R}^{6\text{B}}$ mencionados anteriormente),

con la condición de que cuando $\text{R}^{2\text{B}}$ y $\text{R}^{3\text{B}}$ son iguales y son $-\text{CONHR}^{8\text{C}}$ (en la que $\text{R}^{8\text{C}}$ representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), y uno de $\text{R}^{4\text{B}}$ y $\text{R}^{5\text{B}}$ es alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

entonces el otro de $\text{R}^{4\text{B}}$ y $\text{R}^{5\text{B}}$ sólo representa cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir o alquino C_{2-8} sustituido o sin sustituir [con la condición de que

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

(i) y $\text{R}^{4\text{B}}$ es metilo,

$\text{R}^{5\text{B}}$ no es ninguno de fenilo, 3-benzoiloxifenilo, 2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilo, 2-furilo, 5-nitro-2-furilo, 5-metil-2-furilo, 2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 3-acetoxifenilo, 3-nitro-fenilo, 4-nitrofenilo, 4-fluorofenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etilfenilo, 4-metilfenilo, 4-bromofenilo, 4-noniloxifenilo, 4-fenilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-(benzoimidazol-2-ilamino)fenilo, 4-(1-metilbenzoimidazol-2-ilamino)fenilo, 3-piridilo y 2-naftilo, 2-acetilamino-4-acetil-1,3,4-tiadiazolin-5-ilo,

(ii) y uno de R^{4B} y R^{5B} es fenilo,
 el otro de R^{4B} y R^{5B} no es ninguno de fenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-
 dimetoxifenilo, 4-nitrofenilo, etoxycarbonilmetilo, isobutilo, sec-
 butilo, n-butilo y acetilaminometilo,

(iii) y uno de R^{4B} y R^{5B} es 2-acetoxifenilo, el otro de R^{4B} y R^{5B} no
 es 2-feniletlenilo,

(iv) y R^{4B} es 4-metoxifenilo, R^{9B} no es 4-metoxifenilo,

(v) y R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CH_2)_{p1}-Q^B-(CH_2)_{p2}-$
 (en la que $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos
 significados que los de los mencionados anteriormente),

- excuyendo $(CH_2)_{p1}-Q^B-(CH_2)_{p2}-$, en la que Q^B es un enlace
 sencillo y la suma de $p1$ y $p2$ es 5,

(vi) y R^{4B} es 1,2,3-triacetoxipropilo, R^{5B} no es 3,4-dihidro-3-oxo-2-
 quinoxalinilo, y

(e) cuando R^{1B} y R^{3B} son átomos de hidrógeno, R^{2B} es acetilo, y R^{4B} es
 metilo, R^{5B} no es fenilo,

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

(i) y R^{4B} es metilo,

R^{5B} no es ninguno de

4-acetoxi-6-metil-2-oxo-2H-piran-3-ilo y

2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilo, y

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

R^{5B} no es fenilo,

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

R^{5B} es piridilo,

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

(k) cuando R^{1B} es 4-clorofenilo, R^{2B} es un átomo de hidrógeno, y R^{4B} es
 metilo,

R^{5B} no es

(1-metilbenzoimidazol-2-ilamino)fenilo, y

R^{3B} no es acetilo],

en la que el sustituyente o sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido, el alcoxi C_{1-10}
 sustituido, el alqueno C_{2-8} sustituido, el alquino C_{2-8} sustituido, el cicloalquilo C_{3-8}
 sustituido, el alquilamino C_{1-10} sustituido y el di(alquil C_{1-10})amino sustituidos son iguales

o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo A mencionado anteriormente;

en la que el sustituyente o sustituyentes en el arilo sustituido, el ariloxi sustituido, el arilamino sustituido y el fenileno sustituido son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo B mencionado anteriormente; y

en la que el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo C mencionado anteriormente}.

(21) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (20), en el que R^{4B} es (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (b) alquínilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir o (c) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,

R^{5B} es (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o (f) arilo sustituido o sin sustituir, o R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CR^{28B}R^{29B})_{p1}-Q^B-(CR^{28BB}R^{29BB})_{p2}-$ (en la que R^{28B} , R^{29B} , R^{28BB} , R^{29BB} , $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(22) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (20) o (21), en el que R^{5B} es (f) arilo sustituido o sin sustituir, o (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(23) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (20) o (21), en el que R^{5B} es fenilo sustituido o sin sustituir o tienilo sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(24) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (23), en el que R^{4B} es (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(25) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (23), en el que R^{4B} es alquilo C_{1-10} sustituido, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(26) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (20), en el que R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CR^{28B}R^{29B})_{p1}-Q^B-(CR^{26BB}R^{29BB})_{p2}-$ (en la que R^{28B} , R^{23B} , R^{28BB} , R^{29BB} , $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(27) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (20), en el que R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CH_2)_{p1}-Q^B-(CH_2)_{p2}-$ (en la que $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal

farmacológicamente aceptable del mismo.

(28) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (26) o (27), en el que Q^B es fenileno sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5 (29) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (28), en el que R^{1B} es (a) un átomo de hidrógeno o (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(30) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (28), en el que R^{1B} es (a) un átomo de hidrógeno, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10 (31) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (30), en el que R^{2B} es (f) $-C(=W^B)R^{6B}$ (en la que W^B y R^{6B} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(32) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (31), en el que R^{6B} es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

15 (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(33) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (31) o (32), en el que W^B es un átomo de oxígeno, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

20 (34) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (28), en el que R^{1B} y R^{2B} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(35) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (34), en el que R^{3B} es $-C(=W^{BB})R^{6BB}$ (en la que W^{BB} y R^{6BB} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

25 (36) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (35), en el que R^{6BB} es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

30 (37) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con (35), en el que R^{6BB} es alquilo C_{1-10} , o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(38) El derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (35) a (37), en el que W^{BB} es un átomo de oxígeno, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

35 (39) Una composición farmacéutica que comprende el derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (38) o una sal farmacológicamente aceptable del

mismo como un principio activo.

(40) Uso del derivado de tiadiazolina de acuerdo con uno cualquiera de (20) a (38) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento que es un agente antitumoral.

5 En lo sucesivo en el presente documento, los compuestos representados por las fórmulas generales (I) y (IA) se denominan Compuesto (I) y Compuesto (IA), respectivamente. Los compuestos que tienen los otros números de fórmula se denominan de la misma manera.

En la definición de cada grupo del Compuesto (I) y el Compuesto (IA),

10 (i) ejemplos del resto alquilo inferior en el alquilo inferior, el alcoxi inferior, el alquilamino inferior y el di(alquil inferior)amino incluyen alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

15 Los dos restos alquilo inferior en el di(alquil inferior)amino pueden ser iguales o diferentes.

(ii) Los ejemplos del cicloalquilo incluyen cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 Los ejemplos del cicloalquileo incluyen cicloalquileo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno y ciclooctileno.

(iii) Los ejemplos del alqueno inferior incluyen alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo.

25 (iv) Los ejemplos del alquinilo inferior incluyen alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo.

(v) Los ejemplos del resto arilo en el arilo, el ariloxi y el arilamino incluyen fenilo y naftilo.

30 (vi) Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen un grupo heterocíclico alifático y un grupo heterocíclico aromático. Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y un grupo heterocíclico alifático condensado, bicíclico o tricíclico, que
35 comprende anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un átomo seleccionado

entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidino, morfolino, oxazolinilo, dioxolanilo y tetrahidropiranilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y un grupo heterocíclico aromático condensado, bicíclico o tricíclico, que comprende anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo, furilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, piridilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y piranilo.

(vii) Los ejemplos del grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen un grupo heterocíclico alifático que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Dicho grupo heterocíclico alifático que contiene al menos un átomo de nitrógeno puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de azufre u otro átomo de nitrógeno, y los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, morfolino, tiomorfolino, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, homopiperazinilo, aziridinilo, azetidino, azolidinilo, perhidroazepinilo, perhidroazocinilo, succinimidilo, pirrolidonilo, glutarimidilo y piperidonilo.

(viii) Los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alquenilo inferior sustituido, el alquinilo inferior sustituido, el cicloalquilo sustituido, el alquilamino inferior sustituido y el di(alquil inferior)amino sustituido pueden ser iguales o diferentes e incluyen, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, tales como halógeno, oxo, hidroxilo, nitro, azida, cicloalquilo, arilo, un grupo heterocíclico, arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido), un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), -CONR¹⁵R¹⁶ <en la que

R¹⁵ y R¹⁶ son iguales o diferentes y cada uno representa

un átomo de hidrógeno, hidroxilo, cicloalquilo, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico, arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido),

un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido)

o

alquilo inferior sustituido {en dicho alquilo inferior sustituido, los sustituyentes son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como

hidroxi, alcoxi inferior, oxo, carboxi,

alcoxycarbonilo inferior, un arilo, un grupo heterocíclico,

-CONR^{15A}R^{16A} [en la que

R^{15A} y R^{16A} son iguales o diferentes y cada uno representa

un átomo de hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, o

alquilo inferior sustituido (en dicho alquilo inferior

sustituido, los sustituyentes (a) son iguales o

diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como

hidroxi, alcoxi inferior, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo

inferior, arilo, un grupo heterocíclico, amino,

alquilamino inferior, di(alquil inferior)amino y

similares), o

R^{15A} y R^{16A} se combinan para formar un grupo

heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente],

-NR⁴¹R⁴² [en la que

R⁴¹ y R⁴² son iguales o diferentes y cada uno representa

un átomo de hidrógeno, alquilo inferior,

alcanoílo inferior, aroílo, arilo,

un grupo heterocíclico,

alquilo inferior sustituido (el sustituyente en dicho

alquilo inferior sustituido tiene el mismo significado

que el del sustituyente (a) mencionado

anteriormente en el alquilo inferior sustituido),

un alcanoílo inferior sustituido (en dicho alcanoílo

inferior sustituido, los sustituyentes (b) son iguales

o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como

hidroxi, alcoxi inferior, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo

inferior, amino, alquilamino inferior y di(alquil

inferior)amino),

aroílo sustituido (el sustituyente en dicho aroílo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (b) mencionado anteriormente

5 en el alcanóilo inferior sustituido),

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido) o

10 un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), o

15 R^{41} y R^{42} se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)]]}, o

20 R^{15} y R^{16} se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)>, $-\text{CO}_2R^{26}$ {en la que

R^{26} representa

30 un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo,

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido), o

35 alquilo inferior sustituido [en dicho alquilo inferior sustituido, los

sustituyentes (c) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como

hidroxi, halógeno, alcoxi inferior, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico, -CONR^{15B}R^{15B} (en la que R^{15B} y R^{16B} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R¹⁵ y R¹⁶ mencionados anteriormente), -NR^{41A}R^{42A} (en la que R^{41A} y R^{42A} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R⁴¹ y R⁴² mencionados anteriormente))],

-COR^{26A} (en la que R^{26A} tiene el mismo significado que el del R²⁶ mencionado anteriormente),

-NR¹⁷R¹⁸ <en la que

R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa

un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, aroílo, arilo, un grupo heterocíclico, cicloalquilo, aralquiloalcoxycarbonilo,

alquilo inferior sustituido {en dicho alquilo inferior sustituido, los sustituyentes (d) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como

hidroxi, alcoxi inferior, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico,

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido),

un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido),

-O(CH₂CH₂O)_nR¹⁹ (en la que n representa un número entero de 1 a 15, y R¹⁹ representa alquilo inferior),

-CONR^{15C}R^{16C} (en la que R^{15C} y R^{16C} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R¹⁵ y R¹⁶ mencionados anteriormente),

-SO₂R²⁴ [en la que

R^{24} representa

alquilo inferior, arilo o

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido)],

$-NR^{41B}R^{42B}$ (en la que R^{41B} y R^{42B} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente)),

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido),

un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido),

$-COR^{26B}$ {en la que

R^{26B} representa

alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo,

alquilo inferior sustituido (el sustituyente en dicho alquilo inferior sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (c) mencionado anteriormente en el alquilo inferior sustituido),

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido),

$-NR^{26C}R^{26D}$ (en la que R^{26C} y R^{26D} son iguales o diferentes, y cada uno tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente) o

$-OR^{27}$ [en la que

R^{27} representa

alquilo inferior, arilo,

alquilo inferior sustituido (el sustituyente en dicho alquilo inferior sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (c) mencionado anteriormente en el alquilo

inferior sustituido) o
 arilo sustituido (el sustituyente en dicho
 arilo sustituido tiene el mismo significado
 que el del sustituyente (xii) que se
 menciona más adelante en el arilo
 sustituido)]]}, o

$-\text{SO}_2\text{R}^{26\text{E}}$ (en la que $\text{R}^{26\text{E}}$ tiene el mismo significado que el del R^{26}
 mencionado anteriormente), o

R^{17} y R^{18} se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo
 heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el
 sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo
 de nitrógeno adyacente tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii)
 que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado
 junto con el átomo de nitrógeno adyacente), $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{X}^-$ (en la que

R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y cada uno representa alquilo inferior,
 o R^{20} y R^{21} se combinan para formar un grupo heterocíclico junto con el
 átomo de nitrógeno adyacente;

R^{22} representa alquilo inferior, y

X representa cada átomo de cloro, bromo o yodo),

$-\text{OR}^{23}$ {en la que

R^{23} representa

alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, un grupo heterocíclico,

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo significado
 que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido),

un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho grupo heterocíclico
 sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se
 menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido),

alquilo inferior sustituido [en dicho alquilo inferior sustituido, los sustituyentes (e)
 son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como

hidroxi, halógeno, alcoxi inferior, oxo, carboxi,

alcoxycarbonilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico,

arilo sustituido (el sustituyente en dicho arilo sustituido tiene el mismo
 significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en
 el arilo sustituido),

un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho grupo

heterocíclico sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) que se menciona más adelante en el grupo heterocíclico sustituido).

$-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{nA}\text{R}^{19A}$ (en la que nA y R^{19A} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los n y R^{19} mencionados anteriormente).

$-\text{CONR}^{15D}\text{R}^{16D}$ (en la que R^{15D} y R^{16D} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de R^{15} y R^{16}),

$-\text{NR}^{41C}\text{R}^{42C}$ (en la que R^{41C} y R^{42C} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente)],

$-\text{COR}^{26F}$ (en la que R^{26F} tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente) o

$-\text{CONR}^{15E}\text{R}^{16E}$ (en la que R^{15E} y R^{16E} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente)),

$-\text{SR}^{23A}$ (en la que R^{23A} tiene el mismo significado que el del R^{23} mencionado anteriormente),

$-\text{SO}_2\text{R}^{25}$ [en la que

R^{25} representa

alquilo inferior, cicloalquilo, arilo,

alquilo inferior sustituido (el sustituyente en dicho alquilo inferior sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (c) mencionado anteriormente en el alquilo inferior sustituido),

un arilo sustituido (el sustituyente en el arilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (xii) que se menciona más adelante en el arilo sustituido), o

$-\text{NR}^{15F}\text{R}^{16F}$ (en la que R^{15F} y R^{16F} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente)],

$-\text{OSO}_2\text{R}^{25A}$ (en la que R^{25A} tiene el mismo significado que el del R^{25} mencionado anteriormente), y similares.

En el presente documento, el resto alquilo inferior en el alquilo inferior, el alcoxi inferior, el alcóxicarbonilo inferior, el alquilamino inferior y el di(alquil inferior)amino, el resto arilo en el arilo y el aroílo, el cicloalquilo, el alquenilo inferior, el alquinilo inferior, el grupo heterocíclico, y el grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tienen los mismos significados que los de los alquilo inferior (i), arilo (v), cicloalquilo (ii), alquenilo inferior (iii), alquinilo inferior (iv), grupo heterocíclico (vi) y un grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente (vii) mencionados anteriormente, respectivamente. Además, el resto alquilo inferior en el alcanóilo inferior mencionado en el presente documento tiene el

mismo significado que el del alquilo inferior (i) mencionado anteriormente, el halógeno (ix) representa cada átomo de flúor, cloro, bromo y yodo, y los ejemplos del resto aralquilo (xi) en el aralquiloalcarbonilo incluyen aralquilo que tiene de 7 a 15 átomos de carbono, por ejemplo, bencilo, fenetilo, benzhidrilo y naftilmetilo.

5 (xii) Los sustituyentes en el arilo sustituido, el ariloxi sustituido, el arilamino sustituido y el fenileno sustituido pueden ser iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como

10 halógeno, alquilo inferior, nitro, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, di(alquil inferior)amino, alquilaminocarboniloxi inferior, di(alquil inferior)aminocarboniloxi, alcanoílo inferior, alcanoilamino inferior, alcanoiloxi inferior, arilo, arilsulfonilo, amino heterocíclico, aroílo, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, ciano, metilendioxi, alquilo inferior sustituido (en dicho alquilo inferior sustituido, los sustituyentes (f) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes, tales como halógeno, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, amino, alquilamino inferior, di(alquil inferior) amino, hidroxilo y alcoxi inferior),
15 arilsulfonilo sustituido (el sustituyente en dicho arilsulfonilo sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (f) mencionado anteriormente), amino heterocíclico sustituido (el sustituyente en dicho amino heterocíclico sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente (f) mencionado anteriormente).
20

El resto alquilo inferior en el alquilo inferior, el alquilamino inferior, el di(alquil inferior)amino, el alquilaminocarboniloxi inferior, el di(alquil inferior)aminocarboniloxi (los dos restos alquilo inferior en dicho di(alquil inferior)aminocarboniloxi pueden ser iguales o diferentes), el alcoxycarbonilo inferior y el alcoxi inferior, el resto heterocíclico en el amino heterocíclico, el resto arilo en el arilo, el arilsulfonilo y el aroílo, y el halógeno tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente, alquilo inferior (i), grupo heterocíclico (vi), arilo (v) y halógeno (ix). Además, los ejemplos del resto alcanoílo inferior (x) en el alcanoílo inferior, el alcanoilamino inferior y el alcanoiloxi inferior que se indican en el presente documento incluyen un alcanoílo de cadena lineal o ramificada que
25 tiene de 2 a 9 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo y nonanoílo.
30

(xiii) Los ejemplos del sustituyente en el grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen oxo y similares así como los grupos mencionados anteriormente en la definición del sustituyente (xii) en el arilo sustituido.
35

Un ejemplo de la sal farmacológicamente aceptable del Compuesto (I) y el Compuesto (IA) incluye sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas y sales de adición de aminoácidos. Los ejemplos de la sal de adición de ácidos incluyen una sal inorgánica, tal como un clorhidrato, un sulfato y un fosfato, una sal de ácido orgánico, tal como un acetato, un maleato, un fumarato, un tartrato, un citrato, un lactato, un aspartato, un glutamato y un succinato. Los ejemplos de la sal de metal incluyen una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio y una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de magnesio y una sal de calcio, una sal de aluminio y una sal de cinc. Los ejemplos de la sal de amonio incluyen una sal de amonio y tetrametilamonio. Los ejemplos de la sal de adición de aminas orgánicas incluyen una sal de adición con morfolina o piperidina. Los ejemplos de la sal de adición de aminoácidos incluyen una sal de adición con lisina, glicina y fenilalanina.

Después, los procedimientos para preparar el Compuesto (I) y el Compuesto (IA) se describen como se indica a continuación.

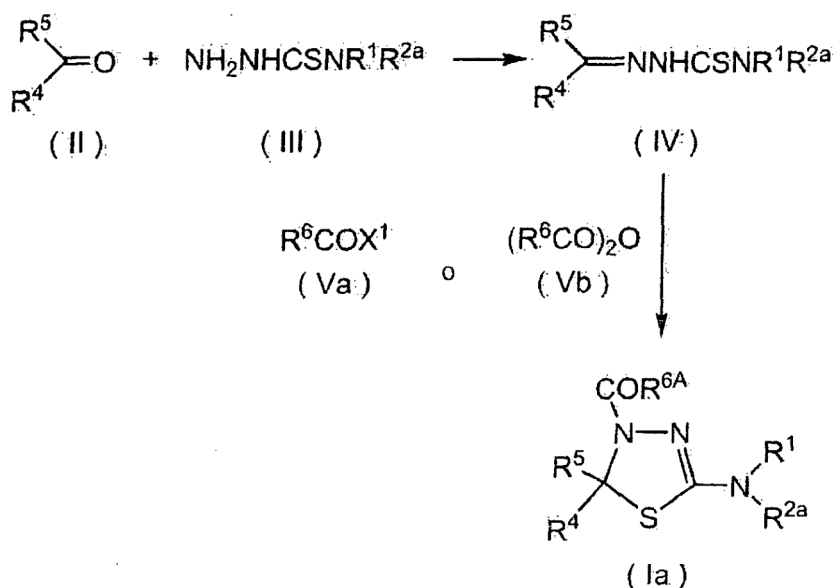
En los procedimientos de preparación que se muestran a continuación, cuando el grupo definido cambia en las condiciones del procedimiento realizado, o el procedimiento es inapropiado para su realización, el compuesto deseado puede obtenerse usando la protección y desprotección de los grupos que se usan habitualmente en la química sintética orgánica [por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley y Sons Inc. (1981)]. Además, el orden de las etapas para introducir un sustituyente, y similares puede cambiarse, si es necesario.

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

El Compuesto (IA) también puede prepararse de una manera similar a la de los procedimientos de preparación del Compuesto (I) que se muestran a continuación.

Procedimiento de preparación 1

Dentro el Compuesto (I), el Compuesto (Ia) en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alqueno inferior sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y R^3 es $-C(=O)R^{6A}$ puede obtenerse a partir del Compuesto (II) y el Compuesto (III), a través del Compuesto (IV), de acuerdo con procedimientos conocidos [por ejemplo, J. Heterocyclic Chem., Vol. 21, p. 599 (1984)]:

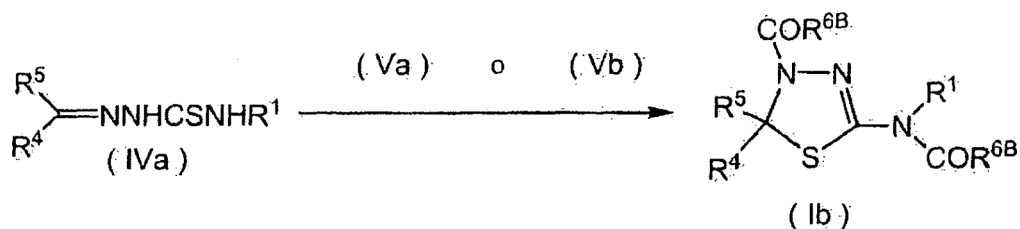


(en la que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{6A} tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente,

respectivamente, X^1 tiene el mismo significado que el del X mencionado anteriormente, y R^{28} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquinilo inferior sustituido o sin sustituir, alquenilo inferior sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir dentro de la definición del R^2 mencionado anteriormente, o R^1 y R^{23} se combinan para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir junto con el átomo de nitrógeno adyacente).

10 Procedimiento de preparación 2

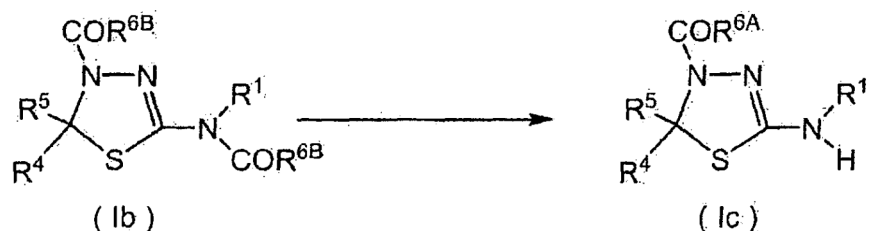
Dentro del Compuesto (I), el Compuesto (Ib) en el que R^2 y R^3 son iguales y son $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6B}$ (en la que R^{6B} tiene el mismo significado que el R^6 mencionado anteriormente) puede obtenerse a partir del Compuestos (IVa) dentro de los Compuestos (IV) preparados por el procedimiento 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, p. 127 (1992), J. Org. Chem., Vol. 45, p. 1473 (1980), Patente De Alemania del Este N° 243930]:



(en el que R^1 , R^4 , R^5 y R^{6B} tienen, respectivamente, los mismos significados que se han mencionado anteriormente)

Procedimiento de preparación 3

- 5 Dentro del Compuesto (Ia), el Compuesto (Ic) en el que R^2 es un átomo de hidrógeno y R^5 es $-C(=O)R^{6A}$ puede obtenerse por la siguiente etapa 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, respectivamente, los mismos significados que se han mencionado anteriormente).

- 10 El Compuesto (Ic) puede obtenerse 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, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C durante 10 minutos a 10 horas. La base se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 5 equivalentes con respecto al Compuesto (Ib).

- 15 Como alternativa, el Compuesto (Ic) también puede obtenerse por el siguiente procedimiento.

- El Compuesto (Ic) puede obtenerse por tratamiento del Compuesto (Ib) en un disolvente inerte, por ejemplo, etanol acuoso o anhidro, acetonitrilo y cloroformo, en presencia de una base apropiada, tal como hidrazina monohidrato e hidróxido sódico acuoso, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C durante 1 a 10 horas. La base se usa preferentemente en una cantidad de 2 a 10 equivalentes con respecto al Compuesto (Ib).

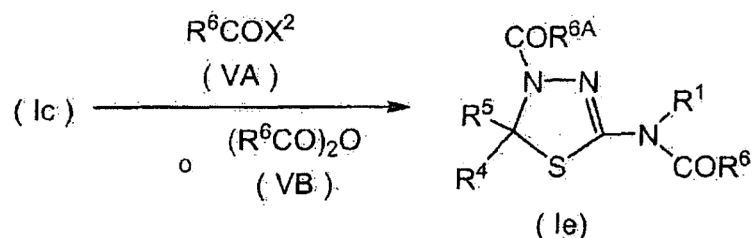
El Compuesto (Ic) también puede obtenerse por el siguiente procedimiento.

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

Procedimiento de preparación 4

- 30 Dentro del Compuesto (I), el Compuesto (Ie) en el que R^2 es $-C(=O)R^6$ y R^3 es $-C(=O)R^{6A}$ puede obtenerse por la siguiente etapa a partir del Compuesto (Ic) obtenido por el

Procedimiento de preparación 1 ó 3.

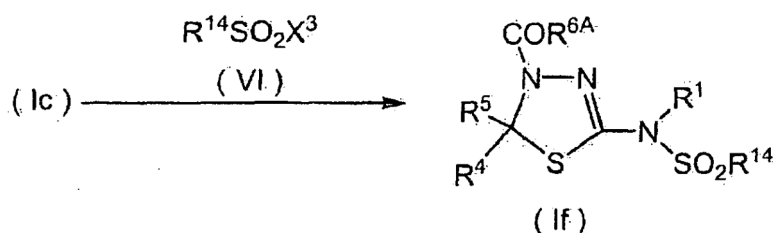


(en el que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{6A} tienen, respectivamente, los mismos significados que se han mencionado anteriormente, y X^2 tiene el mismo significado que el del X mencionado anteriormente).

El Compuesto (Ie) puede obtenerse dejando reaccionar el Compuesto (Ic) con el Compuesto (VA) o el Compuesto (VB) en un disolvente inerte, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y diclorometano, en presencia de una base apropiada, tal como piridina, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) e hidruro sódico, a una temperatura comprendida entre 0°C y 120°C durante 2 a 12 horas. La base y el Compuesto (VA) o el Compuesto (VB) se usan preferentemente, respectivamente, en una cantidad de 1 a 3 equivalentes con respecto al Compuesto (Ic).

Procedimiento de preparación 5

Dentro del Compuesto (I), el Compuesto (If) en el que R^2 es $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ y R^3 es $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$ puede obtenerse a partir del Compuesto (Ic) preparado por el Procedimiento de preparación 1 ó 3 de acuerdo con el procedimiento descrito, por ejemplo, en Shin-Jikken-Kagaku-Koza (New Experiment Chemistry Lecture) Vol. 14, p. 1803 (Maruzen, 1978):

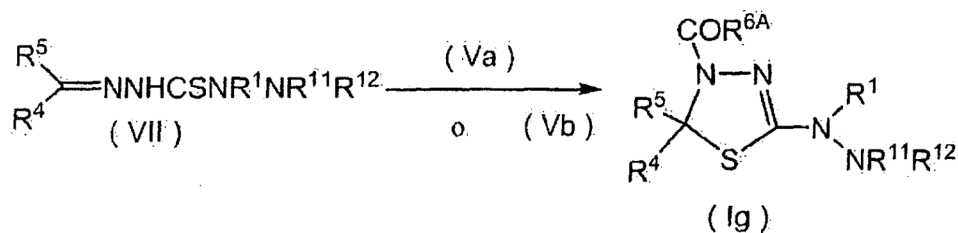


(en el que R^1 , R^4 , R^5 , R^{6A} y R^{14} tienen, respectivamente, los mismos significados que se han mencionado anteriormente, y X^3 tiene el mismo significado que el del X mencionado anteriormente).

Procedimiento de preparación 6

Dentro del Compuesto (I), el Compuesto (Ig) en el que R^2 es $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y R^3 es $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$ puede obtenerse a partir del Compuesto (VII) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Indian J. Chem., Sección B, Vol. 31(B), p. 547 (1992) de acuerdo con los procedimientos descritos, por ejemplo, en Indian J. Chem., Sección B, Vol. 31B(8), p.

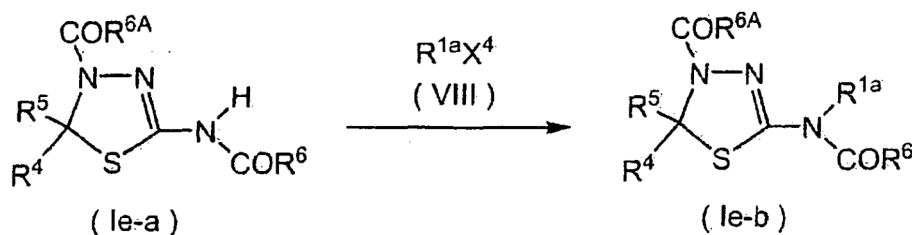
547 (1992), Phosphorus Sulfur & Silicon & the Related Elements, Vol. 122, p. 307 (1997):



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

5 Procedimiento de preparación 7

Dentro del Compuesto (Ie), el Compuesto (Ie-b) en la que R^1 es alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquinilo inferior sustituido o sin sustituir, alquenilo inferior sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir puede obtenerse por la siguiente etapa a partir del Compuesto (Ie-a) dentro del Compuesto (Ie) en el que R^1 es un átomo de hidrógeno preparado por el Procedimiento de preparación 4:



(en el que R^4 , R^5 , R^6 y R^{6A} tienen, respectivamente, los mismos significados que se han mencionado anteriormente; X^4 tiene el mismo significado que el del X mencionado anteriormente, y R^{1a} representa alquilo inferior sustituido o sin sustituir, un alquinilo inferior sustituido o sin sustituir, alquenilo inferior sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir entre la definición del R^1 mencionado anteriormente).

El Compuesto (Ie-b) puede obtenerse dejando reaccionar el Compuesto (Ie-a) con el Compuesto (VIII) en un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida; en presencia de una base apropiada, tal como hidróxido sódico, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente durante 1 a 24 horas. La base y el Compuesto (VIII) se usan preferentemente en cantidades de 2 a 5 equivalentes y a 3 equivalentes, respectivamente, con respecto al Compuesto (Ie-a).

Procedimiento de preparación 8

Dentro del Compuesto (I), el Compuesto (Ih) en el que R^3 es un átomo de hidrógeno puede obtenerse por los procedimientos descritos, por ejemplo, en Phosphorus, Sulfur and Silicone and the Related Elements. Vol. 122, p. 307 (1997) y Chem., Ber., Vol. 123, p. 691

(1990), o procedimientos similares a los procedimientos mencionados anteriormente.

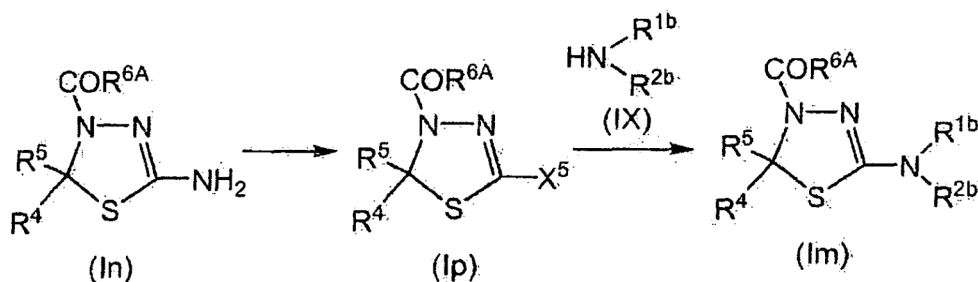
Procedimiento de preparación 9

Dentro del Compuesto (I), el Compuesto (Ij) en el que R^2 y/o R^3 es $-C(=S)R^6$ y/o $-C(=S)R^{6A}$, respectivamente, puede obtenerse, respectivamente, por tiocarbonilación del Compuesto (Ik) en el que el R^2 y/o R^3 correspondiente es $-C(=O)R^6$ y/o $-C(=O)R^{6A}$, dentro del Compuesto (Ia) al Compuesto (Ih) obtenidos por los Procedimientos de Preparación 1 a 7 mencionados anteriormente.

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

Procedimiento de preparación 10

Dentro del Compuesto (I), el Compuesto (Im) en el que R^3 es $-C(=O)R^{6A}$ y R^1 y R^{21} se combinan para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede obtenerse por la siguiente etapa a partir del Compuesto (In) en el que R^1 y R^{2a} son átomos de hidrógeno dentro del 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 dentro del Compuesto (Ic) preparado por el Procedimiento de preparación 3:



(en el que R^4 , R^5 y R^{6A} tienen, respectivamente, los mismos significados que se han mencionado anteriormente, X^5 tiene el mismo significado que el del X mencionado anteriormente, R^{1b} y R^{2b} representan un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, teniendo dicho grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente el mismo significado que el del grupo heterocíclico (vii) mencionado anteriormente formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y el sustituyente en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno

adyacente tiene el mismo significado que el del sustituyente (xiii) mencionado anteriormente en el grupo heterocíclico).

El Compuesto (Ip) puede obtenerse a partir del Compuesto (In) por los procedimientos descritos, por ejemplo, en Chem. Commun. Vol 8, p. 873 (1998), o procedimientos similares a los procedimientos mencionados anteriormente.

El Compuesto (Im) puede obtenerse dejando reaccionar el Compuesto (Ip) con el Compuesto (IX) en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C, durante 10 minutos a 24 horas. El Compuesto (IX) se usa preferentemente en una cantidad de 2 a 50 equivalentes con respecto al Compuesto (Ip).

Como alternativa, el Compuesto (Im) también puede obtenerse a partir del Compuesto (Ie-c) en el que R¹ es un átomo de hidrógeno y R⁶ es un grupo alquilo sustituido con un grupo carboxilo dentro del Compuesto (Ie) preparado por el Procedimiento de preparación 4 por el procedimiento descrito, por ejemplo, en Synthesis-Stuttgart, Vol. 5, p. 420 (1991) o procedimientos similares al procedimiento mencionado anteriormente.

Además, el Compuesto (Im) también puede obtenerse a partir del Compuesto (Ie-d) en el que R¹ es un átomo de hidrógeno y R⁶ es un grupo alquilo sustituido con halógeno dentro del Compuesto (Ie) por el procedimiento descrito, por ejemplo, en Shin-Jikkeh-Kagaku-Koza (New Experiment Chemistry Lecture) Vol. 14, p. 1174 (Maruzen, 1978), o procedimientos similares a los procedimientos mencionados anteriormente.

Además, dentro del Compuesto (I), el Compuesto (Ij-a) en el que R³ es -C(=S)R^{6A} y R¹ y R² se combinan para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede obtenerse a partir del Compuesto (Im) de una manera similar a la mencionada anteriormente en el Procedimiento de preparación 9.

En el Compuesto (I), la conversión del grupo funcional contenido en R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ también puede realizarse por las etapas mencionadas anteriormente, o también por otros procedimientos conocidos [por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock (1989)].

El Compuesto (I) que tiene el grupo funcional deseado en la posición deseada puede obtenerse realizando los procedimientos mencionados anteriormente en una combinación apropiada.

Los intermedios y los compuestos objeto de los procedimientos de preparación mencionados anteriormente pueden purificarse y aislarse realizando un procedimiento de purificación usado habitualmente en la química sintética orgánica, tal como filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversas cromatografías, tales como cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía de capa fina y cromatografía

sobre gel de sílice. Los intermedios también pueden someterse a la siguiente reacción sin purificación particular.

Algunos compuestos dentro de los Compuestos (I) pueden existir como isómeros posicionales, isómeros geométricos, isómeros ópticos y tautómeros. Los isómeros geométricos, tautómeros y mezclas de los mismos pueden usarse para el agente antitumoral de la presente invención.

Para obtener una sal del Compuesto (I), cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, puede purificarse tal como está. Cuando el Compuesto (I) se obtiene en una forma libre, puede disolverse o suspenderse en un disolvente apropiado, y se le puede añadir un ácido o base apropiada para formar una sal, y después aislarse.

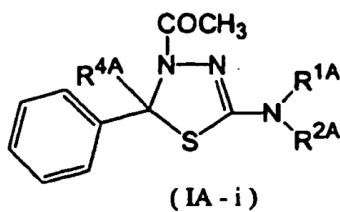
Además, el Compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede existir en forma de aductos con agua o una diversidad de disolventes, que también pueden usarse para el agente antitumoral de la presente invención.

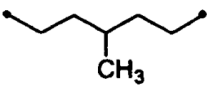
Los ejemplos específicos del Compuesto (IA) obtenido por la presente invención se muestran en las Tablas 1 a 10.

Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 10 se usan para la preparación de un medicamento que es un agente antitumoral de la presente invención, y aparte de los compuestos, los ejemplos específicos de compuestos usados en la presente invención se muestran en las Tablas 11 a 13.

Cualquier parte de los ejemplos referentes a compuestos que no están dentro del alcance de la invención tal como se reivindica sólo tienen propósitos de referencia.

Tabla 1



Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4A}
2	2	-H	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₃
4	4	-H	-COCH ₃	-CH(CH ₃) ₂
5	5	-H	-COCH ₃	
7	7	-CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃
8	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
8	9	-CH ₂ CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃
9	10	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
9	11	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃
129	136	-H	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	-CH ₃
130	137	-H	-CON(CH ₃) ₂	-CH ₃
131	138			-CH ₃
132	139			-CH ₃

(continuación)

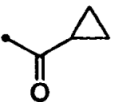
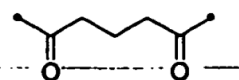
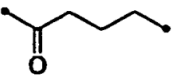
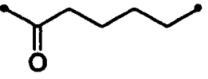
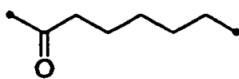
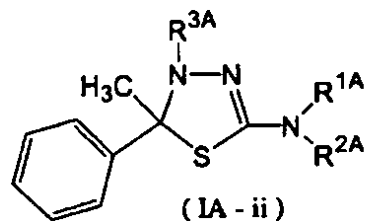
Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4A}
133	140	-H	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
134	141	-H	$-\text{COCH}=\text{CHCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
135	142	-H		$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
136	143	-H	$-\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
137	144	-H	$-\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
138	145	-H	$-\text{COCH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
139	146	-H	$-\text{COCH}_2\text{Cl}$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
140	147	-H	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
141	148	-H	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
142	149	-H	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
143	150			$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
144	151	-H	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
145	152			$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
146	153	-H	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
147	154			$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
148	155	-H	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{Br}$	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
149	156			$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$

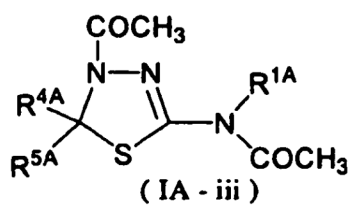
Tabla 2



Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}
10	12	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	-COCH ₃
10	13	-CH ₂ Ph	-COCH ₃	-COCH ₃
12	15	-CH ₃	-H	-COCH ₃
13	16	-CH ₃	-CH ₃	-COCH ₃
14	17	-CH ₃	-H	-COCH ₂ CH ₃
15	18	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH ₂ CH ₃
16	19	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃
17	20	-CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃
18	21	-CH ₃	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH(CH ₃) ₂
76	79	-CH ₂ CH=CH ₂	-COCH ₃	-COCH ₃
77	80	-CH ₂ CH=CH ₂	-H	-COCH(CH ₃) ₂
77	81	-CH ₂ CH=CH ₂	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂
78	82	-H	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃
79	83	-CH ₃	-H	-COCH(CH ₃) ₂
79	84	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂
80	85	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH(CH ₃) ₂
81	86	-H	-H	-COCH(CH ₃) ₂
81	87	-H	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂
82	88	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH ₃
83	89	-H		-COCH ₃
84	90	-H	-H	-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
84	91	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
85	92	-H	-COCH ₃	-COC(CH ₃) ₃
86	93	-H	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃

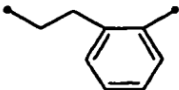
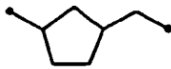
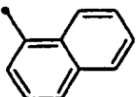
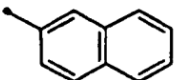
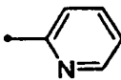
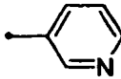
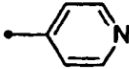
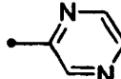
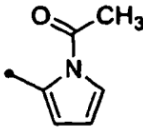
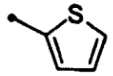
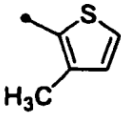
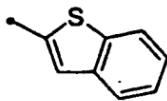
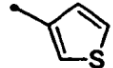
* Ph: fenilo

Tabla 3



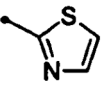
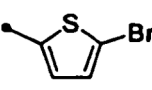
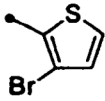
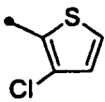
Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
22	25	-H	-CH ₃	-CH=CHPh
23	26	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
24	27	-H		
25	28	-H		

(continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
26	29	-H		
28	31	-H		
29	32	-H	-CH ₃	
30	33	-H	-CH ₃	
31	34	-H	-CH ₃	
32	35	-H	-CH ₃	
33	36	-H	-CH ₃	
34	37	-H	-CH ₃	
35	38	-H	-CH ₃	
38	41	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	
39	42	-H	-CH ₃	
40	43	-H	-CH ₃	
41	44	-H	-CH ₃	

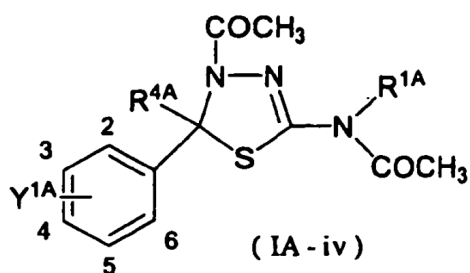
42

(continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
42	45	-H	-CH ₃	
125	132	-H	-CH ₃	
126	133	-H	-CH ₃	
127	134	-H	-CH ₃	

* Ph: fenilo

Tabla 4

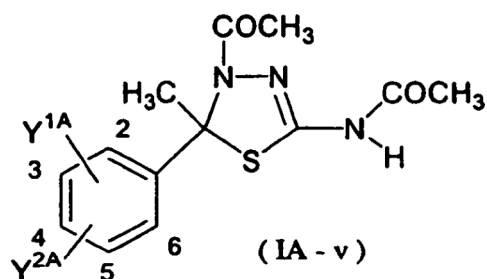


Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	Y ^{1A} (Posición de sustitución)
43	46	-H	-CH ₃	-CH ₃ (2)
44	47	-H	-CH ₃	-CH ₃ (3)
45	48	-H	-CH ₃	-CH ₃ (4)
46	49	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃ (2)
47	50	-H	-CH ₃	-OCH ₃ (2)
48	51	-H	-CH ₃	-OCH ₃ (3)
50	53	-H	-CH ₃	-F (2)
51	54	-H	-CH ₃	-F (3)
52	55	-H	-CH ₃	-F (4)
53	56	-H	-CH ₃	-Cl (2)
54	57	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-Cl (2)
55	58	-H	-CH ₃	-Cl (3)
56	59	-H	-CH ₃	-Cl (4)
57	60	-H	-CH ₃	-Br (2)
58	61	-H	-CH ₃	-OCOCH ₃ (2)
60	63	-H	-H	-OCOCH ₃ (3)
61	64	-H	-CH ₃	-OCOCH ₃ (4)

(continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	Y ^{1A} (Posición de sustitución)
62	65	-H	-CH ₃	-NO ₂ (2)
65	68	-H	-CH ₃	-OH (2)
66	69	-H	-CH ₃	-OH (3)
67	70	-H	-CH ₃	-OH (4)
68	71	-H	-CH ₃	-CN (3)
69	72	-H	-CH ₃	-CN (4)
70	73	-H	-CH ₃	-CF ₃ (3)
71	74	-H	-CH ₃	-COOH (2)
118	125	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-OCOCH ₃ (3)
119	126	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-OH (3)
120	127	-H	-CH ₃	-OCONHCH ₂ CH ₃ (3)

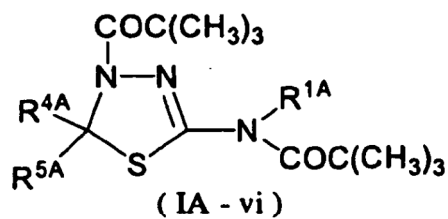
Tabla 5



Ejemplo Nº	Compuesto Nº	Y ^{1A} (Posición de sustitución)	Y ^{2A} (Posición de sustitución)
72	75	-OCH ₃ (2)	-OCH ₃ (6)
73	76	-OH (3)	-OH (5)
74	77	-OH (3)	-OH (4)
75	78	-CH ₃ (2)	-CH ₃ (4)

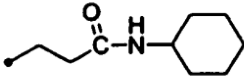
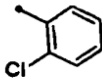
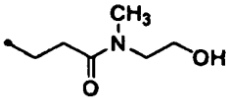
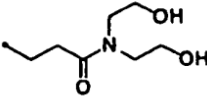
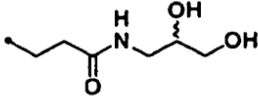
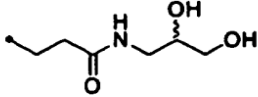
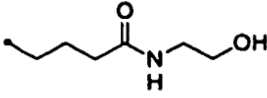
5

Tabla 6



Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
87	94	-H	-CH ₂ CH ₃	-Ph
88	95	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
89	96	-CH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
90	97	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	-Ph

(continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
91	98	-H	-CH ₂ OCH ₃	-Ph
92	99	-H	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
94	101	-H	-CH ₂ NHCOCF ₃	-Ph
97	104	-H	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-Ph
98	105	-H	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃	-Ph
99	106	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	-Ph
100	107	-H	-(CH ₂) ₂ CONH ₂	-Ph
101	108	-H	-(CH ₂) ₂ CONHOH	-Ph
102	109	-H	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₃	-Ph
103	110	-H	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-Ph
104	111	-H	-(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	-Ph
105	112	-H	-(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	-Ph
106	113	-H		-Ph
107	114	-H	-(CH ₂) ₃ COOCH ₃	-Ph
108	115	-H	-(CH ₂) ₃ COOH	-Ph
109	116	-H	-(CH ₂) ₃ CONHCH ₃	-Ph
110	117	-H	-(CH ₂) ₃ CONH ₂	-Ph
123	130	-H	-CH ₃	
128	135	-H	-CH ₃	
154	161	-H		-Ph
155	162	-H		-Ph
156	163	-H		-Ph
156	164	-H		-Ph
157	165	-H		-Ph
158	166	-H	-(CH ₂) ₃ OH	-Ph

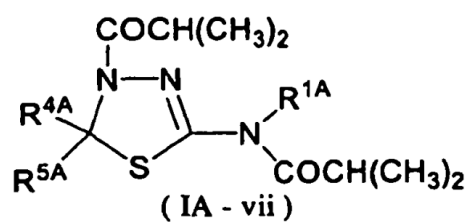
45

(continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
159	167	-H	-(CH ₂) ₃ OSO ₂ NH ₂	-Ph

* Ph: fenilo, Compuesto 164: un isómero del Compuesto 163

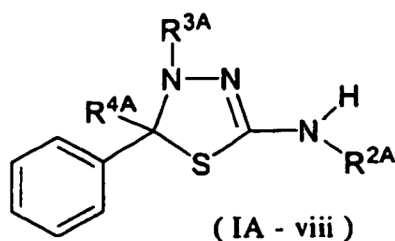
Tabla 7



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
96	103	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
121	128	-H	-CH ₃	
122	129	-H	-CH ₃	
124	131	-H	-CH ₃	

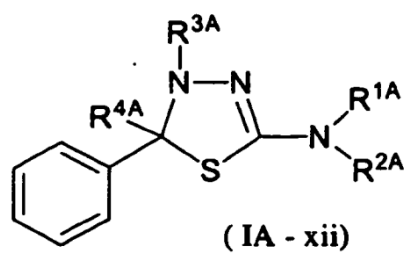
* Ph: fenilo

Tabla 8



Ejemplo N°	Compuesto N°	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
111	118	-H	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
112	119	-COC (CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
113	120	-H	-COC (CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
114	121	-CO (CH ₂) ₅ Br	-COC (CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
115	122	-CO (CH ₂) ₅ N ₃	-COC (CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
116	123	-CO (CH ₂) ₅ NH ₂	-COC (CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
117	124	-CO (CH ₂) ₆ NHCOCH ₃	-COC (CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
150	157	-H	-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
151	158	-CO (CH ₂) ₃ Br	-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
153	160	-COC (CH ₃) ₃	-CSCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
160	168	-COC (CH ₃) ₃	-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
168	178	-H	-COCH ₃	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
169	179	-COC (CH ₃) ₃	-COCH ₃	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
170	180	-H	-COCH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
171	181	-COC (CH ₃) ₃	-COCH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
174	184		-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
177	187	-COC (CH ₃) ₃	-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
180	190	-H	-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃
181	191		-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃

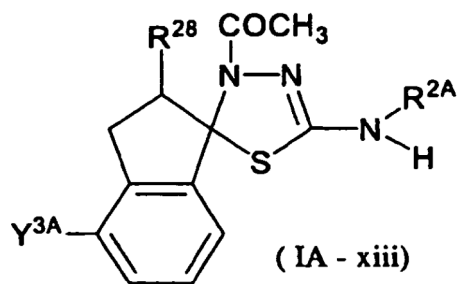
Tabla 9



Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
152	159			-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
172	182			-COCH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
173	183			-COCH (CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
178	188			-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
179	189			-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
182	192			-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃
183	193			-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOH
184	194			-COC (CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH

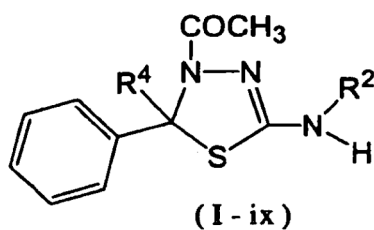
48

Tabla 10



Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ^{2A}	R ²⁸	Y ^{3A}
185	195	-COC (CH ₃) ₃	-OCOCH ₃	-H
186	196	-COC (CH ₃) ₃	-OH	-H
187	197	-H	-H	-OCOCH ₃
188	198	-COC (CH ₃) ₃	-H	-OCOCH ₃
189	199	-COC (CH ₃) ₃	-H	-OH

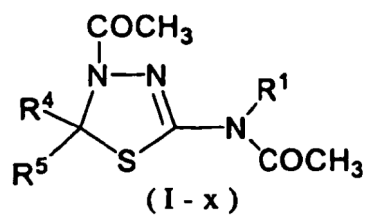
Tabla 11



Ejemplo Nº	Compuesto Nº	R ²	R ⁴
1	1	-COCH ₃	-CH ₃
3	3	-COCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
6	6	-COCH ₃	-Ph
11	14	-H	-CH ₃

*Ph: fenilo

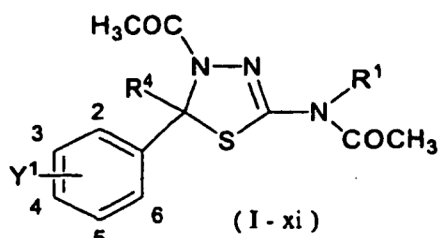
Tabla 12



Ejemplo N°	Compuesto N°	R ¹	R ⁴	R ⁵
19	22	-H	-CH ₃	-CH ₃
20	23	-H	-CH ₃	-(CB ₂) ₃ CH ₃
21	24	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ Ph
27	30	-H		
36	39	-H	-CH ₃	
37	40	-H	-CH ₃	

* Ph: fenilo

Tabla 13



Ejemplo N°	Compuesto N°	R ¹	R ⁴	Y ¹ (Posición de sustitución)
49	52	-H	-CH ₃	-OCH ₃ (4)
59	62	-H	-CH ₃	-OCOCH ₃ (3)
63	66	-H	-CH ₃	-NO ₂ (3)
64	67	-H	-CH ₃	-NO ₂ (4)

5 A continuación, se explicará la actividad farmacológica de Compuestos (I) típicos mediante el siguiente ejemplo de ensayo.

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

10 Se pusieron células SHCT 116 (ATCC N°: 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 un incubador de CO₂ al 5% a 37°C durante 24 horas, y después se añadieron a la placa compuestos de ensayo diluidos por etapas hasta 100 ml/pocillo en total, y la placa se incubó adicionalmente en un incubador de CO₂ al 5% a 37°C durante 72 horas. En el medio de cultivo se dispuso la mezcla de marcaje de XTT (ácido 3'-[1-(fenilaminocarbonil)-3,4-tetrazolio]-bis(4-
15 metoxi-6-nitro)bencenosulfónico sódico hidrato) (Roche Diagnostics, 1465015) en partes de 50

ml/pocillo, después la placa se incubó en un incubador de CO₂ al 5% a 37°C durante 1 hora, y la absorbancia se midió a 490 nm y 655 nm con espectrofotómetro de microplacas (Bio-Rad, Modelo 550). Se mostró la actividad inhibidora frente a la proliferación celular como una concentración de inhibición de la proliferación del 50%, GI₅₀. Procedimiento de cálculo de GI₅₀:

- 5 El valor (diferencia en absorbancia) se calculó restando la absorbancia a 655nm de la absorbancia a 490nm de cada pocillo. La diferencia en la absorbancia obtenida a partir de las células sin tratar con un compuesto de ensayo se definió como del 100%, y se comparó con la diferencia en la absorbancia obtenida a partir de las células tratadas con la solución del compuesto a la concentración conocida y, por lo tanto, se calculó la concentración del
- 10 compuesto de inhibición del 50% frente a la proliferación celular para obtener la GI₅₀,

Los resultados de los compuestos típicos obtenidos en el Ejemplo de ensayo 1 se muestran en la Tabla 14. Los compuestos 138, 152, 165, 170, 173 y 199 mostraban un valor de GI₅₀ inferior a 10 µmol/l.

Tabla 14

Compuesto N ^o	GI ₅₀ (µmol/l)
1	1,0
7	0,48
18	0,62
41	0,60
46	0,57
57	0,53
69	0,23
82	0,18
99	0,063
104	0,074
107	0,061
134	0,40

- 15 El Compuesto (I) o Compuesto (IA), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede administrarse por sí mismo, sin embargo, generalmente se desea proporcionarlo como una forma de diversas preparaciones farmacéuticas. Además, las preparaciones farmacéuticas se usan para animales o seres humanos.

- 20 Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender como principio activo Compuesto (I) o Compuesto (IA), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, únicamente o como una mezcla con cualquier otro ingrediente eficaz para el tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas se fabrican por mezcla

del principio activo con uno o más vehículos farmacológicamente aceptables, usando cualquier procedimiento bien conocido en el campo técnico de la ciencia farmacéutica.

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

Los ejemplos de formulaciones para su administración incluyen comprimidos e inyecciones.

Los ejemplos del vehículo farmacéutico usado incluyen lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, estearato de magnesio, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido glicérico, alcohol polivinílico, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, propilenglicol, polietilenglicol y etanol. La preparación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender otros diversos aditivos tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, agentes de isotonicidad y emulsionantes.

El Compuesto (I) o Compuesto (IA), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se administra generalmente por vía sistémica o de forma local en forma de una preparación oral o parenteral cuando se usa con el fin mencionado anteriormente. La dosis y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de, por ejemplo, la forma de administración, la edad y el peso corporal de un paciente, la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. Generalmente, puede administrarse de 0,1 a 1.000 mg/kg, preferentemente de 0,5 a 500 mg/kg por administración individual para un adulto por vía oral o parenteral, una vez al día o varias veces al día, o puede administrarse por vía intravenosa de forma continua durante de 1 a 24 horas al día. Sin embargo, la dosis y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de las diversas condiciones mencionadas anteriormente.

Mejor Modo para Realizar la Invención

La presente invención se explicará con detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

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

Ejemplo 1 (Compuesto 1)

Etapas 1: Se disolvieron acetofenona (4,00 g, 33,3 mmol) y tiosemicarbazida (3,15 g, 34,6 mmol) en metanol (30 ml). A la solución se le añadió ácido clorhídrico (0,1 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y los cristales depositados se recogieron por filtración. Los cristales

recogidos se lavaron con agua y éter diisopropílico y después se secaron, obteniendo 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)

- 5 Etapa 2: La acetofenona=tiosemicarbazona (300 mg, 0,889 mmol) obtenida anteriormente se disolvió en anhídrido acético (1,0 ml, 11 mmol). Después de llevarse a reflujo con calentamiento, la solución se enfrió a temperatura ambiente con agitación vigorosa. A la mezcla de reacción se le añadió éter diisopropílico (3 ml) y los cristales depositados se recogieron por filtración. Después de que los cristales recogidos se suspendieran en éter
- 10 diisopropílico y se agitaran durante 3 horas, los cristales se recogieron por filtración y se secaron, obteniendo 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)

Ejemplo 2 (Compuesto 2)

- 15 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo propiofenona=tiosemicarbazona (759 mg, 88%) a partir de propiofenona (541 mg, 3,92 mmol) y tiosemicarbazida (382 mg, 4,18 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,85 (c a, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,89 (m, 3H), 8,24 (s a, 1H), 10,30 (s a, 1H)

- 20 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 2 (601 mg, 76%) a partir de la propiofenona=tiosemicarbazona (559 mg, 2,70 mmol) obtenida anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,38 (dt, J = 7,1, 7,3 Hz, 1H), 2,85 (dt, J = 7,1, 7,3 Hz, 1H), 7,23-7,38 (m, 5H), 11,59 (s a, 1H)

- 25 Ejemplo 3 (Compuesto 3)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo n-butil(fenil)metanona=tiosemicarbazona (589 mg, 63%) a partir de n-butil(fenil)metanona (649 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (367 mg, 4,03 mmol).

- 30 RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,38-1,49 (m, 4H), 2,96-2,99 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,87-7,91 (m, 3H), 8,26 (s a, 1H), 10,36 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 3 (168 mg, 62%) a partir de n-butil(fenil)metanona=tiosemicarbazona (200 mg, 0,850 mmol) obtenida anteriormente.

- 35 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25-1,34 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,99-3,10 (m, 1H), 7,22-

7,40 (m, 5H), 8,22 (s a, 1H)

Ejemplo 4 (Compuesto 4)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo isopropil(fenil)metanona=tiosemicarbazona (613 mg, 68%) a partir de isopropil(fenil)metanona (608 mg, 4,10 mmol) y tiosemicarbazida (364 mg, 3,99 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,82 (m, 1H), 7,28 (d a, J = 6,3 Hz, 2H), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,78 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 4 (217 mg, 52%) a partir de isopropil(fenil)metanona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,36 mmol) obtenida anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,75 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 8,08 (s a, 1H)

Ejemplo 5 (Compuesto 5)

De una manera similar a la de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 5 (130 mg, 10%) a partir de ciclopropil(fenil)metanona (649 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (367 mg, 4,03 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,60-0,98 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,54 (d a, J = 8,7 Hz, 2H), 9,40 (s a, 1H)

Ejemplo 6 (Compuesto 6)

De una manera similar a la de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 6 (150 mg, 29%) a partir de benzofenona (0,20 g, 2,19 mmol) y tiosemicarbazida (400 mg, 2,20 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,89 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,25-7,52 (m, 10H), 9,13 (s a, 1H)

Ejemplo 7 (Compuesto 7)

Etapa 1: De una 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 una 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 anteriormente.

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 8 (Compuestos 8 y 9)

A una solución de hidruro sódico al 60% (110 mg, 2,70 mmol) en N,N-dimetilformamida

(10,0 ml) se le añadió el Compuesto 1 (50,0 mg, 1,80 mmol) preparado en el Ejemplo 1 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de etilo (0,22 ml, 2,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso al 5% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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), obteniendo el Compuesto 8 (120 mg, 22%) y el Compuesto 9 (330 mg, 60%).

10 Compuesto 8

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,26 (c, $J = 7,0$ Hz, 4H), 7,21-7,45 (m, 5H)

Compuesto 9

15 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,91 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,22-7,41 (m, 5H)

Ejemplo 9 (Compuestos 10 y 11)

De una manera similar a la del Ejemplo 8, se obtuvieron el Compuesto 10 (0,15 g, 26%) y el Compuesto 11 (0,27 g, 48%) a partir del Compuesto 1 (0,50 g, 1,80 mmol) preparado en el Ejemplo 1 y yoduro de n-propilo (0,26 ml, 2,70 mmol).

20 Compuesto 10

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,61 (c a, $J = 7,6$ Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,14 (t a, $J = 7,3$ Hz, 4H), 7,21-7,47 (m, 5H)

Compuesto 11

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,75-3,86 (m, 2H), 7,21-7,44 (m, 5H)

Ejemplo 10 (Compuestos 12 y 13)

De una manera similar a la del Ejemplo 8, se obtuvieron el Compuesto 12 (120 mg, 16%) y el Compuesto 13 (0,22 g, 33%) a partir del Compuesto 1 (500 mg, 1,80 mmol) preparado en el Ejemplo 1 y bromuro de bencilo (0,32 ml, 2,70 mmol).

30 Compuesto 12

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,43 (s, 4H), 7,14-7,49 (m, 15H)

Compuesto 13

35 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,16 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,11 (s a, 2H), 7,22-7,38 (m, 10H)

Ejemplo 11 (Compuesto 14)

A acetofenona=tiosemicarbazona (10,0 g, 51,8 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 1 se le añadieron anhídrido acético (4,90 ml, 51,9 mmol) y piridina (8,40 ml, 104 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso y la mezcla se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después 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), obteniendo el Compuesto 14 (9,22 g, 76%).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,12 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 6,49 (s a, 2H), 7,21-7,41 (m, 5H)

Ejemplo 12 (Compuesto 15)

El Compuesto 7 (550 mg, 1,89 mmol) preparado en el Ejemplo 7 se disolvió en N,N-dimetilformamida (10,0 ml). A la solución se le 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 le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, después 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), obteniendo 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)

Ejemplo 13 (Compuesto 16)

A una solución de hidruro sódico al 60% (50,0 mg, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió el Compuesto 14 (100 mg, 0,41 mmol) preparado en el Ejemplo 11 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (0,08 ml, 1,24 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso al 5% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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), obteniendo el Compuesto 16 (70,0 mg, 67%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,26 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 7,23-7,48 (m, 5H)

Ejemplo 14 (Compuesto 17)

De una 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 que se menciona más adelante.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,61 (c, 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)

Ejemplo 15 (Compuesto 18)

El Compuesto 17 (100 mg, 0,38 mmol) preparado en el Ejemplo 14 se disolvió en acetona (2,0 ml). A la solución se le añadieron 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 de reacción se le añadieron acetato de etilo y 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso y la solución se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/2), obteniendo el Compuesto 18 (0,07 g, 59%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 7,23-7,42 (m, 5H)

Ejemplo 16 (Compuesto 19)

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

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 7,21-7,42 (m, 5H)

Ejemplo 17 (Compuesto 20)

De una manera similar a la del Ejemplo 16, se obtuvo el Compuesto 20 (1,55 g, 46%) a partir de acetofenona=4-metiltiosemicarbazona (2,00 g, 9,66 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 7 y anhídrido butírico (11,1 ml, 67,8 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,15-1,78 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 7,21-7,42 (m, 5H)

Ejemplo 18 (Compuesto 21)

De una manera similar a la del Ejemplo 16, se obtuvo el Compuesto 21 (1,43 g, 43%) a partir de acetofenona=4-metiliosemicarbazona (2,00 g, 9,66 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 7 y anhídrido isobutírico (11,2 ml, 67,5 mmol).

- 5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,05-1,25 (m, 12H), 2,34 (s, 3H), 2,99 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 3,25 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,21-7,45 (m, 5H)

Ejemplo 19 (Compuesto 22)

- 10 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo acetona=tiosemicarbazona (215 mg, 41%) a partir de acetona (4,8 g, 40 mmol) y tiosemicarbazida (364 mg, 3,99 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,89 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 7,51 (s a, 1H), 7,98 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H)

- 15 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 22 (151 mg, 61%) a partir de la acetona=tiosemicarbazona (150 mg, 1,14 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,98 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 9,06 (s a, 1H)

Ejemplo 20 (Compuesto 23)

- 20 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-hexanona=tiosemicarbazona (671 mg, 97%) a partir de 2-hexanona (401 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (364 mg, 3,99 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23-1,31 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 7,44 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 9,88 (s a, 1H)

- 25 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 23 (255 mg, 57%) a partir de la 2-hexanona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,73 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23-1,38 (m, 3H), 1,52-1,56 (m, 1H), 1,84-2,18 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,44-2,55 (m, 1H), 8,68 (s a, 1H)

Ejemplo 21 (Compuesto 24)

- 30 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo bencilacetona=tiosemicarbazona (788 mg, 89%) a partir de bencilacetona (593 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (367 mg, 4,03 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,92 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 7,14-7,30 (m, 5H), 7,43 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H)

- 35 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 24

(382 mg, 92%) a partir de bencilacetona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,36 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (dd, $J = 2,3, 10,2$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,59 (dd, $J = 2,2, 10,2$ Hz, 1H), 2,87 (d a, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,95 (s a, $J = 11,8$ Hz, 1H), 7,14-7,29 (m, 5H), 8,39 (s a, 1H)

Ejemplo 22 (Compuesto 25)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo bencilidenoacetona=tiosemicarbazona (730 mg, 80%) a partir de bencilidenoacetona (610 mg, 4,17 mmol) y tiosemicarbazida (371 mg, 4,07 mmol).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,13 (s, 3H), 6,89 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 3H), 7,43-7,56 (m, 2H), 7,78 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 10,27 (s a, 1H)

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 25 (195 mg, 72%) a partir de la bencilidenoacetona=tiosemicarbazona (300 mg, 0,889 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 6,62 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6 65 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,20-7,39 (m, 5H), 8,57 (s a, 1H)

Ejemplo 23 (Compuesto 26)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 5-Nonanona=tiosemicarbazona (553 mg, 64%) a partir de 5-nonanona (569 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (364 mg, 3,99 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,20-1,53 (m, 8H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,31-2,37 (m, 2H), 7,40 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 10,03 (s a, 1H)

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 26 (245 mg, 59%) a partir de la 5-nonanona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,39 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,18-1,37 (m, 6H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,45-2,56 (m, 2H), 8,90 (s a, 1H)

Ejemplo 24 (Compuesto 27)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo a-tetralona=tiosemicarbazona (797 mg, 88%) a partir de a-tetralona (604 mg, 4,13 mmol) y tiosemicarbazida (368 mg, 4,04 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,78-1,82 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 7,15-7,27 (m, 3H), 7,97 (s a, 1H), 8,20-8,40 (m, 2H), 10,10 (s a, 1H)

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 27 (324 mg, 78%) a partir de la a-tetralona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,37 mmol) preparada

anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,89 (s, 3H), 2,09-2,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 1H), 7,01 (d a, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,40 (d a, $J = 7,3$ Hz, 1H), 9,24 (s a, 1H)

5 Ejemplo 25 (Compuesto 28)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo β -tetralona=tiosemicarbazona (684 mg, 75%) a partir de β -tetralona (607 mg, 4,15 mmol) y tiosemicarbazida (379 mg, 4,16 mmol).

10 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 28 (301 mg, 65%) a partir de la β -tetralona=tiosemicarbazona (334 mg, 1,53 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,12 (s, 3H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 2H), 3,14 (d a, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,23-3,41 (m, 1H), 4,38 (d a, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,02-7,25 (m, 3H), 8,42 (s a, 1H)

15 Ejemplo 26 (Compuesto 29)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-indanona=tiosemicarbazona (1,54 g, 94%) a partir de 1-indanona (1,06 g, 8,00 mmol) y tiosemicarbazida (740 mg, 8,12 mmol).

20 RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,85-2,89 (m, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,87 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 10,2 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 29 (184 mg, 44%) a partir de la 1-indanona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,46 mmol) preparada anteriormente.

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,17 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,96-3,07 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 2H), 7,15-7,27 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 1H), 9,60 (s a, 1H)

Ejemplo 27 (Compuesto 30)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo ciclohexanona=tiosemicarbazona (479 mg, 70%) a partir de ciclohexanona (393 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (364 mg, 3,99 mmol).

30 RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,55 (s a, 6H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,38 (s a, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 10,13 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 30 (214 mg, 72%) a partir de la ciclohexanona=tiosemicarbazona (200 mg, 1,17 mmol) preparada anteriormente.

35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25-1,53 (m, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 2H),

2,03-2,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,90-3,01 (m, 2H), 7,95 (s a, 1H) Ejemplo 28 (Compuesto 31)

De una manera similar a la de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 31 (214 mg, 20%) a partir de 2-norbornanona (452 mg, 4,10 mmol) y tiosemicarbazida (377 mg, 4,14 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32-1,67 (m, 5H), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s a, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,26 (s a, 1H), 3,60 (d a, $J = 13,9$ Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H) Ejemplo 29 (Compuesto 32)

De una manera similar a la de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 32 (214 mg, 32%) a partir de 1'-acetonaftona (344 mg, 2,02 mmol) y tiosemicarbazida (190 mg, 2,08 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,06 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,45-7,65 (m, 4H), 7,89-7,99 (m, 3H), 11,50 (s a, 1H)

Ejemplo 30 (Compuesto 33)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-acetonaftona=tiosemicarbazona (448 mg, 92%) a partir de 2'-acetonaftona (342 mg, 2,10 mmol) y tiosemicarbazida (189 mg, 2,07 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,42 (s, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,86-8,05 (m, 4H), 8,28-8,34 (m, 3H), 10,28 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 33 (302 mg, 90%) a partir de la 2'-acetonaftona=tiosemicarbazona (250 mg, 1,03 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,02 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,51-7,55 (m, 3H), 7,85-7,95 (m, 4H), 11,68 (s a, 1H)

Ejemplo 31 (Compuesto 34)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(2-piridil)etanona=tiosemicarbazona (694 mg, 88%) a partir de 2-acetilpiridina (485 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (369 mg, 4,05 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,38 (s, 3H), 7,37 (t a, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,78 (t a, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,41 (d a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,56 (d a, $J = 6,6$ Hz, 1H), 10,31 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 34 (160 mg, 37%) a partir de la 1-(2-piridil)etanona=tiosemicarbazona (304 mg, 1,56 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,09 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 7,17 (t a, $J = 6,9$

Hz, 1H), 7,38 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (t a, J = 7,7 Hz, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,58 (d a, J = 6,3 Hz, 1H)

Ejemplo 32 (Compuesto 35)

5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(3-piridil)etanona=tiosemicarbazona (722 mg, 93%) a partir de 3-acetilpiridina (484 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (388 mg, 4,00 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 7,32-7,42 (m, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,29-8,34 (m, 2H), 8,54-8,57 (m, 1H), 9,09 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H)

10 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 35 (213 mg, 72%) a partir de la 1-(3-piridil)etanona=tiosemicarbazona (205 mg, 1,05 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,14 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,31 (dd a, J = 5,4, 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,52 (d a, J = 5,4 Hz, 1H), 8,72 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H)

Ejemplo 33 (Compuesto 36)

15 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(4-piridil)etanona=tiosemicarbazona (722 mg, 95%) a partir de 4-acetilpiridina (507 mg, 4,19 mmol) y tiosemicarbazida (408 mg, 4,46 mmol).

20 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 36 (389 mg, 85%) a partir de la 1-(4-piridil)etanona=tiosemicarbazona (318 mg, 1,64 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 7,30 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,46 (s a, 1H), 8,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H)

Ejemplo 34 (Compuesto 37)

25 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-piraziniletanona=tiosemicarbazona (714 mg, 92%) a partir de acetilpirazina (489 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (366 mg, 4,00 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 37 (489 mg, 85%) a partir de la 1-piraziniletanona=tiosemicarbazona (400 mg, 2,05 mmol) preparada anteriormente.

30 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,16 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 8,06 (s a, 1H), 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,7, 2,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H)

Ejemplo 35 (Compuesto 38)

35 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(2-pirrolil)etanona=tiosemicarbazona (408 mg, 55%) a partir de 2-acetilpirrol (437 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (374 mg, 4,09 mmol).

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 38 (504 mg, 95%) a partir de la 1-(2-pirrolil)etanona=tiosemicarbazona (314 mg, 1,72 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,12 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,17-6,22(m, 2H), 7,11 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H).

Ejemplo 36 (Compuesto 39)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(2-furil)etanona=tiosemicarbazona (441 mg, 60%) a partir de 2-acetilfurano (444 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (368 mg, 4,03 mmol).

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 39 (217 mg, 83%) a partir de la 1-(2-furil)etanona=tiosemicarbazona (180 mg, 0,982 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,13 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 6,31 (m, 2H), 7,36 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H)

Ejemplo 37 (Compuesto 40)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (636 mg, 78%) a partir de 2-acetiltiofeno (521 mg, 4,13 mmol) y tiosemicarbazida (376 mg, 4,11 mmol).

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 40 (549 mg, 78%) a partir de la 1-(2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (498 mg, 2,50 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,07 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,89 (t a, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,9, 7,2$ Hz 1H), 7,24 (d a, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,81 (s a, 1H) Ejemplo 38 (Compuesto 41)

De una manera similar a la del Ejemplo 8, se obtuvo el Compuesto 41 (148 mg, 52%) a partir del Compuesto 40 (260 mg, 0,918 mmol) preparado en el Ejemplo 37.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,92 (c a, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,91 (t a, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,06 (d a, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,24 (d a, $J = 5,2$ Hz, 1H)

Ejemplo 39 (Compuesto 42)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(3-metil-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (410 mg, 48%) a partir de 2-acetil-3-metiltiofeno (561 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (374 mg, 4,09 mmol).

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 42 (335 mg, 93%) a partir de la 1-(3-metil-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (260 mg, 1,22 mmol)

preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,02 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 6,78 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 9,37 (s a, 1H)

Ejemplo 40 (Compuesto 43)

- 5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(benzo[b]tiofen-2-il)etanona=tiosemicarbazona (990 mg, 99%) a partir de 1-(benzo[b]tiofen-2-il)etanona (705 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (370 mg, 4,05 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,40 (s, 3H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,81-7,90 (m, 3H), 8,42 (s a, 1H), 10,56 (s a, 1H)

- 10 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 43 (599 mg, 90%) a partir de la 1-(benzo[b]tiofen-2-il)etanona=tiosemicarbazona (500 mg, 2,01 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,79 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89 (d a, $J = 7,8$ Hz, 1H), 11,75 (s a, 1H)

- 15 Ejemplo 41 (Compuesto 44)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(3-tienil)etanona=tiosemicarbazona (839 mg, 98%) a partir de 3-acetiltiofeno (520 mg, 4,12 mmol) y tiosemicarbazida (366 mg, 4,00 mmol).

- 20 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 7,52 (d a, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,83 (d a, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 10,08 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 44 (540 mg, 83%) a partir de la 1-(3-tienil)etanona=tiosemicarbazona (458 mg, 2,30 mmol) preparada anteriormente.

- 25 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,02 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 7,05 (d a, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,47 (d a, $J = 6,0$ Hz, 1H)

Ejemplo 42 (Compuesto 45)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(2-tiazolil)etanona=tiosemicarbazona (711 mg, 90%) a partir de 2-acetiltiazol (379 mg, 4,15 mmol) y tiosemicarbazida (366 mg, 4,00 mmol).

- 30 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,42 (s, 3H), 7,67 (s a, 1H), 7,79 (d a, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,87 (d a, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,51 (s a, 1H), 10,65 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 45 (374 mg, 45%) a partir de la 1-(2-tiazolil)etanona=tiosemicarbazona (374 mg, 1,87 mmol) preparada anteriormente.

- 35 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,03 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,74-7,79 (m,

2H), 11,70 (s a, 1H)

Ejemplo 43 (Compuesto 46)

De una manera similar a la de las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 46 (141 mg, 10%) a partir de 2'-metilacetofenona (627 mg, 4,67 mmol) y tiosemicarbazida (374 mg, 4,09 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,99 (s a, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 8,90 (s a, 1H)

Ejemplo 44 (Compuesto 47)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-metilacetofenona=tiosemicarbazona (791 mg, 89%) a partir de 3'-metilacetofenona (540 mg, 4,02 mmol) y tiosemicarbazida (369 mg, 4,04 mmol).

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 47 (316 mg, 79%) a partir de la 3'-metilacetofenona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,36 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,90 (s a, 1H)

Ejemplo 45 (Compuesto 48)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4'-metilacetofenona=tiosemicarbazona (767 mg, 93%) a partir de 4'-metilacetofenona (536 mg, 3,99 mmol) y tiosemicarbazida (382 mg, 4,19 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,88 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H)

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 48 (224 mg, 80%) a partir de la 4'-metilacetofenona=tiosemicarbazona (200 mg, 0,965 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,06 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,40 (s a, 1H)

Ejemplo 46 (Compuesto 49)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-etilpropiofenona=tiosemicarbazona (672 mg, 71%) a partir de 2'-etilpropiofenona (649 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (378 mg, 4,14 mmol).

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 49 (759 mg, 88%) a partir de la 2'-etil-propiofenona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,27 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,96 (s,

3H), 2,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 7,13 (t a, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,51 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,87 (s a, 1H)

Ejemplo 47 (Compuesto 50)

5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (891 mg, 92%) a partir de 2'-metoxiacetofenona (601 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (366 mg, 4,00 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 50 (64,0 mg, 93%) a partir de la 2'-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (50,0 mg, 0,224 mmol) preparada anteriormente.

10 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,08 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,90 (t a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (t a, J = 7,3 Hz, 1H), 8,31 (s a, 1H)

Ejemplo 48 (Compuesto 51)

15 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (713 mg, 58%) a partir de 3'-metoxiacetofenona (601 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (377 mg, 4,12 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,96 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,46 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 10,18 (s a, 1H)

20 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 51 (419 mg, 71%) a partir de la 3'-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (500 mg, 2,24 mmol) preparada anteriormente.

25 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,78 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,01 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H)

Ejemplo 49 (Compuesto 52)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4'-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (448 mg, 83%) a partir de 4'-metoxiacetofenona (362 mg, 2,41 mmol) y tiosemicarbazida (225 mg, 2,46 mmol).

30 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 52 (248 mg, 90%) a partir de la 4'-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (200 mg, 0,896 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,06 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,56 (s a, 1H)

35 Ejemplo 50 (Compuesto 53)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-fluoroacetofenona=tiosemicarbazona (704 mg, 83%) a partir de 2'-fluoroacetofenona (558 mg, 4,04 mmol) y tiosemicarbazida (385 mg, 4,12 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 8,30 (s a, 1H), 10,34 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 53 (199 mg, 71%) a partir de la 2'-fluoro-acetofenona=tiosemicarbazona (200 mg, 0,948 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,05 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 8,68 (s a, 1H)

Ejemplo 51 (Compuesto 54)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-fluoroacetofenona=tiosemicarbazona (772 mg, 92%) a partir de 3'-fluoroacetofenona (553 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (372 mg, 4,07 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,69 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,88 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 10,24 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 54 (242 mg, 74%) a partir de la 3'-fluoro-acetofenona=tiosemicarbazona (233 mg, 1,10 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,08 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 8,54 (s a, 1H)

Ejemplo 52 (Compuesto 55)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4'-fluoroacetofenona=tiosemicarbazona (769 mg, 91%) a partir de 4'-fluoroacetofenona (553 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (376 mg, 4,11 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 55 (251 mg, 86%) a partir de la 4'-fluoro-acetofenona=tiosemicarbazona (208 mg, 0,986 mmol) preparada anteriormente.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,14 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 8,09 (s a, 1H)

Ejemplo 53 (Compuesto 56)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-cloroacetofenona=tiosemicarbazona (362 mg, 58%) a partir de 2'-cloroacetofenona (344 mg, 2,23 mmol) y tiosemicarbazida (194 mg, 2,12 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 56

(347 mg, 97%) a partir de la 2'-cloro-acetofenona=tiosemicarbazona (200 mg, 1,14 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 2H), 9,05 (s a, 1H)

5 Ejemplo 54 (Compuesto 57)

De una manera similar a la del Ejemplo 8, se obtuvo el Compuesto 57 (347 mg, 97%) a partir del Compuesto 56 (200 mg, 1,14 mmol) preparado en el Ejemplo 53.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,91-3,93 (s a, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H)

10 Ejemplo 55 (Compuesto 58)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-cloroacetofenona=tiosemicarbazona (211 mg, 45%) a partir de 3'-cloroacetofenona (319 mg, 2,06 mmol) y tiosemicarbazida (188 mg, 2,06 mmol).

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 58 (347 mg, 97%) a partir de la 3'-cloro-acetofenona=tiosemicarbazona (200 mg, 1,14 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 7,29-7,41 (m, 4H), 11,68 (s a, 1H)

Ejemplo 56 (Compuesto 59)

20 Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4'-cloroacetofenona=tiosemicarbazona (362 mg, 58%) a partir de 4'-cloroacetofenona (344 mg, 2,23 mmol) y tiosemicarbazida (194 mg, 2,06 mmol).

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 59 (193 mg, 86%) a partir de la 4'-cloro-acetofenona=tiosemicarbazona (164 mg, 0,720 mmol) preparada anteriormente.

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,34 (s a, 1H)

Ejemplo 57 (Compuesto 60)

30 Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-bromoacetofenona=tiosemicarbazona (392 mg, 69%) a partir de 2'-bromoacetofenona (415 mg, 2,08 mmol) y tiosemicarbazida (190 mg, 2,08 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,28 (s, 3H), 7,29-7,76 (m, 5H), 8,25 (s a, 1H), 10,35 (s a, 1H)

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 60 (328 mg, 99%) a partir de la 2'-bromoacetofenona=tiosemicarbazona (254 mg, 0,933 mmol)

35

preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,13 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (s a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,86 (s a, 1H)

5 Ejemplo 58 (Compuesto 61)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-hidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (649 mg, 78%) a partir de 2'-hidroxiacetofenona (544 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (377 mg, 4,12 mmol).

10 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 6,85 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 6,88 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,53 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 10,35 (s a, 1H)

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 61 (322 mg, 70%) a partir de la 2'-hidroxi-acetofenona=tiosemicarbazona (233 mg, 1,10 mmol) preparada anteriormente.

15 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,12 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 10,20 (s a, 1H)

Ejemplo 59 (Compuesto 62)

20 Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-hidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (654 mg, 78%) a partir de 3'-hidroxiacetofenona (546 mg, 4,01 mmol) y tiosemicarbazida (379 mg, 4,15 mmol).

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 62 (351 mg, 84%) a partir de la 3'-hidroxi-acetofenona=tiosemicarbazona (262 mg, 1,25 mmol) preparada anteriormente.

25 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,96 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,07 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,32 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (t a, J = 8,4 Hz, 1H), 9,24 (s a, 1H)

Ejemplo 60 (Compuesto 63)

30 Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-hidroxibenzaldehído=tiosemicarbazona (732 mg, 88%) a partir de 3'-hidroxibenzaldehído (488 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (378 mg, 4,15 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6,80 (m, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,87 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 11,35 (s a, 1H)

35 Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 63 (322 mg, 70%) a partir de la 3'-hidroxi-benzaldehído=tiosemicarbazona (300 mg, 1,43 mmol)

preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,04 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,19 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H)

5 Ejemplo 61 (Compuesto 64)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4'-hidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (830 mg, 99%) a partir de 4'-hidroxiacetofenona (544 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (387 mg, 4,25 mmol).

10 RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,05 (s, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 64 (199 mg, 61%) a partir de la 4'-hidroxi-acetofenona=tiosemicarbazona (202 mg, 0,965 mmol) preparada anteriormente.

15 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 7,07 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,99 (s a, 1H)

Ejemplo 62 (Compuesto 65)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-nitroacetofenona=tiosemicarbazona (785 mg, 81%) a partir de 2'-nitroacetofenona (673 mg, 4,08 mmol) y tiosemicarbazida (365 mg, 3,99 mmol).

20 RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 7,32 (s a, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,96 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (s a, 1H), 10,52 (s a, 1H)

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 65 (548 mg, 94%) a partir de la 2'-nitroacetofenona=tiosemicarbazona (431 mg, 1,81 mmol) preparada anteriormente.

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 7,49-7,71 (m, 4H), 11,73 (s a, 1H)

Ejemplo 63 (Compuesto 66)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-nitroacetofenona=tiosemicarbazona (910 mg, 75%) a partir de 3'-nitroacetofenona (661 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (370 mg, 4,05 mmol).

30 RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 7,67 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,23 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,43 (s a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H), 10,40 (s a, 1H)

35 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 66 (409 mg, 60%) a partir de la 3'-nitroacetofenona=tiosemicarbazona (506 mg, 2,12 mmol)

preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,53 (t a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s a, 2H)

Ejemplo 64 (Compuesto 67)

5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4'-nitroacetofenona=tiosemicarbazona (475 mg, 94%) a partir de 4'-nitroacetofenona (350 mg, 2,12 mmol) y tiosemicarbazida (195 mg, 2,13 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 67 (216 mg, 40%) a partir de la 4'-nitroacetofenona=tiosemicarbazona (397 mg, 1,67 mmol) preparada anteriormente.

10 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,30 (s a, 1H)

Ejemplo 65 (Compuesto 68)

15 El Compuesto 61 (118 mg, 0,352 mmol) preparado en el Ejemplo 58 se disolvió en metanol (5 ml), a la solución se le añadió carbonato potásico (200 mg, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de disolver el residuo en acetato de etilo, a la solución se le añadieron agua y 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió éter diisopropílico (10 ml) y los cristales depositados se recogieron por filtración y se secaron, obteniendo el Compuesto 68 (96,9 mg, 94%).

25 RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,98 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,72 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 9,95 (s a, 1H), 11,45 (s a, 1H)

Ejemplo 66 (Compuesto 69)

De una manera similar a la del Ejemplo 65, se obtuvo el Compuesto 69 (101 mg, 82%) a partir del Compuesto 62 (140 mg, 0,417 mmol) preparado en el Ejemplo 59.

30 RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 6,66 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (s a, 1H), 6,76 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 9,46 (s a, 1H), 11,60 (s a, 1H)

Ejemplo 67 (Compuesto 70)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 65, se obtuvo el Compuesto 70 (88 mg, 91%) a partir del Compuesto 64 (110 mg, 0,328 mmol) preparado en el Ejemplo 61.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 9,48 (s a, 1H), 11,6 (s a, 1H)

Ejemplo 68 (Compuesto 71)

5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-cianoacetofenona=tiosemicarbazona (863 mg, 99%) a partir de 3-acetilbenzonitrilo (581 mg, 4,00 mmol) y tiosemicarbazida (370 mg, 4,05 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 71 (274 mg, 68%) a partir de la 3'-cianoacetofenona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,34 mmol) preparada anteriormente.

10 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,08 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,71 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H)

Ejemplo 69 (Compuesto 72)

15 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4'-cianoacetofenona=tiosemicarbazona (430 mg, 98%) a partir de 4-acetilbenzonitrilo (290 mg, 2,0 mmol) y tiosemicarbazida (185 mg, 2,02 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,12 (s a, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,40 (s a, 1H), 10,51 (s a, 1H)

20 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 72 (494 mg, 94%) a partir de la 4'-cianoacetofenona=tiosemicarbazona (380 mg, 1,74 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,54 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 11,73 (s a, 1H)

Ejemplo 70 (Compuesto 73)

25 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-trifluorometilacetofenona=tiosemicarbazona (888 mg, 63%) a partir de 3'-trifluorometilacetofenona (765 mg, 4,07 mmol) y tiosemicarbazida (370 mg, 4,05 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 73 (270 mg, 68%) a partir de la 3'-trifluorometilacetofenona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,15 mmol) preparada anteriormente.

30 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,43 (t a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 8,89 (s a, 1H)

Ejemplo 71 (Compuesto 74)

35 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2'-carboxiacetofenona=tiosemicarbazona (489 mg, 52%) a partir de ácido 2-acetilbenzoico (381 mg, 4,17 mmol) y tiosemicarbazida (381 mg, 4,17 mmol).

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 74 (313 mg, 64%) a partir de la 2'-carboxi-acetofenona=tiosemicarbazona (363 mg, 1,53 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,20-3,30 (s a, 1H), 7,88-8,15 (m, 3H), 8,32-8,33 (m a, 1H)

Ejemplo 72 (Compuesto 75)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2',6'-dimetoxiacetofenona=tiosemicarbazona (747 mg, 83%) a partir de 2',6'-dimetoxiacetofenona (606 mg, 3,98 mmol) y tiosemicarbazida (374 mg, 4,09 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,09 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H)

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 75 (441 mg, 89%) a partir de la 2',6'-dimetoxiacetofenona=tiosemicarbazona (363 mg, 1,61 mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,02 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 6,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,70 (s a, 1H)

Ejemplo 73 (Compuesto 76)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3',5'-dihidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (707 mg, 78%) a partir de 3',5'-dihidroxiacetofenona (613 mg, 4,03 mmol) y tiosemicarbazida (376 mg, 4,11 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,20 (s, 3H), 6,25 (s a, 1H), 6,69 (s a, 2H), 7,64 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 9,29 (s a, 2H), 10,19 (s a, 1H)

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 76 (591 mg, 69%) a partir de la 3',5'-dihidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (622 mg, 2,76 -mmol) preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,17 (a, 3H), 2,18 (s, 3H), 6,10 (s a, 1H), 6,16 (s a, 2H), 9,27 (s a, 2H), 11,59 (s a, 1H)

Ejemplo 74 (Compuesto 77)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3',4'-dihidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (747 mg, 83%) a partir de 3',4'-dihidroxiacetofenona (606 mg, 3,98 mmol) y tiosemicarbazida (374 mg, 4,09 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,20 (s, 3H), 6,72 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 8,18 (s a, 2H), 9,09 (s a, 2H), 10,09 (s a, 1H)

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 77 (441 mg, 89%) a partir de la 3',4'-dihidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (363 mg, 1,61 mmol)

preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 6,62 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,56 (s a, 1H)

Ejemplo 75 (Compuesto 78)

5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2',4'-dimetilacetofenona=tiosemicarbazona (110 mg, 12%) a partir de 2',4'-dimetilacetofenona (598 mg, 4,04 mmol) y tiosemicarbazida (366 mg, 4,00 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 78 (107 mg, 77%) a partir de la 2',4'-dimetilacetofenona=tiosemicarbazona (100 mg, 0,452 mmol)

10 preparada anteriormente.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H)

Ejemplo 76 (Compuesto 79)

15 Etapa 1: A una solución de hidrazina monohidrato (1,00 ml, 20,6 mmol) en acetonitrilo (5,00 ml) se le 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 le añadió éter dietílico (50 ml) y el sólido depositado se recogió por filtración. El sólido recogido se secó, obteniendo 4-aliltiosemicarbazida (1,22 g, 46%).

20 RMN ^1H (270-MHz, 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 una manera similar a la de 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 la 4-aliltiosemicarbazida (1,22 g, 9,31 mmol) preparada anteriormente.

25 RMN ^1H (270 MHz, 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)

30 Etapa 3: La acetofenona=4-aliltiosemicarbazona (30 mg, 0,11 mmol) preparada anteriormente se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y a la solución se le añadieron 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 le añadieron 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/2), obteniendo el Compuesto 79 (25 mg, 89%).

35

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)

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

Ejemplo 77 (Compuestos 80 y 81)

5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 80 (42 mg, 5%) a partir de acetofenona=4-aliltiosemicarbazona (694 mg, 2,97 mmol) preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 76, cloruro de isobutirilo (0,63 ml, 5,97 mmol) y piridina (0,43 ml, 5,26 mmol).

10 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,25 (quint., $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,84-4,00 (m, 3H), 5,19 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 7,20-7,49 (m, 5H)

Etapa 2: De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 81 (527 mg, 74%) a partir del Compuesto 80 (623 mg, 2,05 mmol) preparado anteriormente, cloruro de acetilo (0,59 ml, 8,30 mmol) y piridina (0,77 ml, 8,28 mmol).

15 RMN ^1H (270-MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,21 (quint., $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,51 (s a, 2H), 5,25 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 346 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 78 (Compuesto 82)

20 De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 82 (269 mg, 47%) a partir de la acetofenona=tiosemicarbazona (306 mg, 1,59 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 1, cloruro de pivaloilo (0,40 ml, 3,21 mmol) y piridina (0,26 ml, 3,22 mmol).

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 7,20-7,46 (m, 5H), 7,90 (m, 1H)

AP-EM (m/z): 360 ($\text{M}^+ - 1$)

Ejemplo 79 (Compuestos 83 y 84)

Etapa 1: De una manera similar a la del Ejemplo 12, se obtuvo el Compuesto 83 (537 mg, 67%) a partir del Compuesto 21 (1,00 g, 2,88 mmol) preparado en el Ejemplo 18.

30 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,91 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,90 (a, 1H), 7,20-7,43 (m, 5H)

Etapa 2: De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 84 (233 mg, 38%) a partir del Compuesto 83 (536 mg, 1,93 mmol) preparado anteriormente, cloruro de acetilo (0,28 ml, 3,87 mmol) y piridina (0,32 ml, 3,90 mmol).

35 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,28 (s,

3H), 2,34 (s, 3H), 3,28 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (s a, 3H), 7,20-7,43 (m, 5H) EM-BRA (m/z): 320 ($M^+ + 1$)

Análisis elemental ($C_{16}H_{21}N_3O_2S$): Encontrado (%) C; 60,16, H; 6,63, N; 13,15, Calc. (%) C; 60,27, H; 6,73, N; 13,20

5 Ejemplo 80 (Compuesto 85)

De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 85 (176 mg, 20%) a partir de la acetofenona=tiosemicarbazona (517 mg, 2,68 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 1 y anhídrido isobutírico (2,22 ml, 13,4 mmol).

10 RMN ^1H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,09 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,50 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 3,20 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 7,20-7,48 (m, 5H), 7,98 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 334 ($M^+ + 1$) Análisis elemental ($C_{17}H_{23}N_3O_2S$):-Encontrado (%) C; 61,23, H; 6,95, N; 12,60, Calc. (%) C; 61,22, H; 6,93, N; 12,63

Ejemplo 81 (Compuestos 86 y 87)

15 Etapa 1: De una manera similar a la del Ejemplo 11, se obtuvo el Compuesto 86 (588 mg, 43%) a partir de la acetofenona=tiosemicarbazona (1,01 g, 5,22 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 1, anhídrido isobutírico (1,73 ml, 10,4 mmol) y piridina (0,84 ml, 10,4 mmol).

20 RMN ^1H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,21 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (s a, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H)

Etapa 2: De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 87 (47 mg, 16%) a partir del Compuesto 86 (256 mg, 0,97 mmol) preparado anteriormente y anhídrido acético (0,46 ml, 4,88 mmol).

25 RMN ^1H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,47 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H)

Ejemplo 82 (Compuesto 88)

De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 88 (53 mg, 8%) a partir del Compuesto 14 (502 mg, 2,14 mmol) preparado en el Ejemplo 11 y anhídrido isobutírico (1,77 ml, 10,7 mmol).

30 RMN ^1H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,48 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 7,20-7,46 (m, 5H), 8,08 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 306 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 83 (Compuesto 89)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 89 (274 mg, 64%) a partir del Compuesto 14 (303 mg, 1,29 mmol) preparado en el Ejemplo 11, cloruro de

ciclopentanocarbonilo (0,32 ml, 2,59 mmol) y piridina (0,21 ml, 2,60 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,50-1,95 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (quint., J = 7,9 Hz, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H), 8,04 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 330 ($\text{M}^+ - 1$)

- 5 Análisis elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$): Encontrado (%) C; 60,30, H; 6,49, N; 12,41, Calc. (%) C; 60,45, H; 6,49, N; 12,05

Ejemplo 84 (Compuestos 90 y 91)

- 10 Etapa 1: De una manera similar a la del Ejemplo 11, se obtuvo el Compuesto 90 (123 mg, 13%) a partir de la acetofenona=tiosemicarbazona (507-mg, 2,63 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 1, anhídrido isovalérico (1,05 ml, 5,30 mmol) y piridina (0,43 ml, 5,26 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,82-1,00 (m, 6H), 2,12 (quint., J = 6,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,45 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,34 (a, 2H), 7,20-7,48 (m, 5H)

- 15 Etapa 2: De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 91 (128 mg, 98%) a partir del Compuesto 91 (105 mg, 0,38 mmol) preparado anteriormente, cloruro de isobutirilo (0,08 ml, 0,76 mmol) y piridina (0,06 ml, 0,80 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,13 (quint., J = 6,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,39-2,56 (m, 4H), 7,20-7,48 (m, 5H), 8,15 (s a, 1H)

- 20 Ejemplo 85 (Compuesto 92)

- 25 Etapa 1: A una solución de acetofenona (4,00 ml, 34,3 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (6,67 ml, 138 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/2), obteniendo acetofenona=hidrazona (5,39 g, ~100%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00 (s, 3H), 5,34 (s a, 2H), 7,22-7,60 (m, 5H)

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,3, 125,1, 127,7, 127,9, 139,1, 146,7

- 30 Etapa 2: A una solución de tiocianato de amonio (3,40 g, 44,6 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió cloruro de acetilo (2,80 ml, 37,1 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió acetofenona=hidrazona (5,36 g, 40,0 mmol) preparada anteriormente y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, a la mezcla se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado,
- 35

después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/2), obteniendo acetofenona=4-acetiltiosemicarbazona (148 mg, 2%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,56-7,59 (m, 2H), 11,6 (s a, 1H), 13,6 (s a, 1H)

Etapla 3: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 92 (36 mg, 88%) a partir de la acetofenona=4-acetiltiosemicarbazona (30 mg, 0,13 mmol) preparada anteriormente, cloruro de pivaloilo (32 μl , 0,26 mmol) y piridina (20 μl , 0,26 mmol).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,23-7,46 (m, 5H), 8,13 (s a, 1H)

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24,0, 27,2, 39,4, 80,5, 125,1, 128,0, 128,6, 143,0, 143,1, 169,0, 176,7

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

Ejemplo 86 (Compuesto 93)

De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 93 (123 mg, 45%) a partir del Compuesto 14 (201 mg, 0,853 mmol) preparado en el Ejemplo 11 y cloruro de pivaloilo (0,21 ml, 1,71 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,20-7,51 (m, 5H), 8,10 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 319 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 87 (Compuesto 94)

Etapla 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo propiofenona=tiosemicarbazona (759 mg, 88%) a partir de propiofenona (382 mg, 4,18 mmol) y tiosemicarbazida (541 mg, 3,92 mmol).

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 94 (270 mg, 58%) a partir de la propiofenona=tiosemicarbazona (256 mg, 1,24 mmol) preparada anteriormente, cloruro de pivaloilo (597 μl , 4,84 mmol) y piridina (391 μl , 4,84 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,15 (dd, J = 7,1, 7,3 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 2,29 (cd, J = 7,3, 14,6 Hz, 1H), 3,10 (cd, J = 7,1, 14,6 Hz, 1H), 7,21-7,40 (m, 5H), 8,31 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 377 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 88 (Compuesto 95)

Etapla 1: Se disolvió clorhidrato de 2-aminoacetofenona (6,10 g, 35,5 mmol) en diclorometano (60 ml) y a la solución se le añadió trietilamina (7,56 g, 74,9 mmol). La solución se enfrió a 0°C y a la solución se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,84 ml, 36,5 mmol). La

solución se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en cloroformo (5 ml), la suspensión se agitó y después los cristales resultantes se recogieron por filtración, obteniendo 2-(metilsulfonilamino)acetofenona (4,58 g, 57%).

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

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

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) 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, $J = 5,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 7,93 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 453 ($\text{M}^+ - 1$)

Ejemplo 89 (Compuesto 96)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-(metilsulfonilamino)acetofenona=4-metil-tiosemicarbazona (122 mg) a partir de la 2-(metilsulfonilamino)acetofenona (209 mg, 0,98 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 88 y 4-metiltiosemicarbazida (106 mg, 1,00 mmol).

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 96 (68 mg, 15%) a partir de la 2-(metilsulfonilamino)acetofenona=4-metiltiosemicarbazona (122 mg, 0,41 mmol) obtenida anteriormente, cloruro de pivaloilo (128 μl , 1,04 mmol) y piridina (80 μl , 1,04 mmol).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,27 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,94 (dd, $J = 13,9, 6,4$ Hz, 1H), 4,27, (dd, $J = 13,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21-7,38 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 467 ($\text{M}^+ - 1$)

Ejemplo 90 (Compuesto 97)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 88, se obtuvo 2-(etilsulfonilamino)acetofenona (367 mg, 39%) a partir de clorhidrato 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 una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-(etilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (327 mg, 43%) a partir de la 2-(etilsulfonilamino)acetofenona (367 mg, 1,61 mmol) preparada anteriormente y tiosemicarbazida (147 mg, 1,61 mmol).

Etapa 3: De una 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 ml, 1,32 mmol) y piridina (130 ml, 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 91 (Compuesto 98)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (367 mg, 62%) a partir de 2-metoxiacetofenona (288 mg, 1,92 mmol) y tiosemicarbazida (179 mg, 1,96 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 98 (132 mg, 59%) a partir de la 2-metoxiacetofenona=tiosemicarbazona (128 mg, 0,573 mmol) preparada anteriormente, cloruro de pivaloilo (211 μl, 1,72 mmol) y piridina (152 μl, 1,88 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 3,51 (s, 3H), 4,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,88 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 392 (M⁺+1)

Ejemplo 92 (Compuesto 99)

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

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

tiosemicarbazida (156 mg, 1,71 mmol).

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

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 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 una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo un compuesto oleoso a partir de la 3-(metilsulfonilamino)propiofenona=tiosemicarbazona (173 mg, 0,604 mmol) preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 92, cloruro de isobutirilo (316 ml 3,02 mmol) y piridina (292 ml, 3,62 mmol). El compuesto oleoso se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le 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 el filtrado se concentró. Y después, al concentrado se le añadieron cloroformo, agua y 1,0 mol/l de ácido clorhídrico y la solución se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo 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 94 (Compuesto 101)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 88, se obtuvo 2-(trifluoroacetilamino)acetofenona (4,38 g, 59%) a partir de clorhidrato de 2-aminoacetofenona (5,47 g, 31,9 mmol), trietilamina (11,1 ml, 80,0 mmol) y anhídrido trifluoroacético (4,96 ml, 35,1 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-(trifluoroacetilamino)acetofenona=tiosemicarbazona a partir de la 2-(trifluoroacetilamino)acetofenona (3,00 g, 13,0 mmol) preparada anteriormente y tiosemicarbazida (1,18 g, 13,0 mmol).

Etapa 3: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 101 (1,72 g, 28%) a partir de la 2-(trifluoroacetilamino)acetofenona=tiosemicarbazona preparada

anteriormente, cloruro de pivaloilo (50 mmol, 6,16 ml) y piridina (60,0 mmol, 4,85 ml).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 3,95 (dd, $J = 3,0, 13,5$ Hz, 1H), 4,89 (dd, $J = 3,7, 13,5$ Hz, 1H), 7,15 (d a, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,92 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H)

5 AP-EM (m/z): 471 (M^- -1)

Ejemplo 95 (Compuesto 102)

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

10 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)

15 El Compuesto 102 (40,0 mg, 0,0805 mmol) preparado en el Ejemplo 95 se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le 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 el filtrado se concentró. Después, al residuo se le añadieron cloroformo, 1 mol/l de ácido clorhídrico y agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo el Compuesto 103 (24,2 mg, 84%).

20 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, $J = 8,2, 13,9$ 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 97 (Compuesto 104)

30 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3-(dimetilamino)propiofenona=tiosemicarbazona (491 mg, 46%) a partir de 3-(dimetilamino)propiofenona (910 mg, 4,26 mmol) y tiosemicarbazida (387 mg, 4,25 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 104 (116 mg, 33%) a partir de la 3-(dimetilamino)propiofenona=tiosemicarbazona (210 mg, 0,839 mmol) preparada anteriormente, cloruro de pivaloilo (496 μl , 3,78 mmol) y piridina (326 μl , 3,78 mmol).

35 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,31 (s, 9H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,26 (s a,

3H), 2,27 (s a, 3H), 2,46 (ddd, J = 8,8, 4,3, 11,3 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,90 (s a, 1H)

Ejemplo 98 (Compuesto 105)

5 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo 3-carbometoxipropiofenona=tiosemicarbazona (10,6 g, 94%) a partir de 3-carbometoxipropiofenona (8,13 g, 42,3 mmol) y tiosemicarbazida (3,86 g, 42,3 mmol).

10 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 105 (9,70 g, 77%) a partir de la 3-carbometoxipropiofenona=tiosemicarbazona (7,76 g, 29,2 mmol) preparado anteriormente, cloruro de pivaloilo (14,4 ml, 117 mmol) y piridina (11,3 ml, 140 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 2,37 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 7,22-7,40 (m, 5H), 7,89 (s a, 1H) Ejemplo 99 (Compuesto 106)

15 Se disolvió hidróxido sódico (2,7 g, 67 mmol) en agua (23 ml). Posteriormente, a la solución se le añadió metanol (30 ml) y la solución se agitó. A la solución se le añadió el Compuesto 105 (9,65 g, 22,3 mmol) preparado en el Ejemplo 98 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 ml) y agua (30 ml) y los cristales de color blanco depositados se recogieron por filtración. Los cristales resultantes se lavaron con agua y éter diisopropílico y
20 después se secaron a presión reducida, obteniendo el Compuesto 106 (8,92 g, 96%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 2,00-2,51 (s a, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H), 7,92 (s a, 1H)

Ejemplo 100 (Compuesto 107)

25 El Compuesto 106 (1,21 g, 2,88 mmol) preparado en el Ejemplo 99 se enfrió a 0°C. Al compuesto se le añadió cloruro de oxalilo (5 ml) y la solución se dejó reaccionar a 0°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se secó al vacío. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a 0°C. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 4 mol/l de solución de amoníaco-metanol (5 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 1 mol/l de
30 ácido clorhídrico (20 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, al residuo resultante se le añadió éter diisopropílico y después los cristales de color blanco depositados se recogieron por filtración. Los cristales resultantes se lavaron con agua y éter diisopropílico y después se secaron a presión reducida,
35 obteniendo el Compuesto 107 (8,92 g, 96%).

RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,17 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,81-2,03 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,49-2,75 (m, 1H), 2,95-3,20 (m, 1H), 6,80 (s a, 1H), 7,20-7,41 (m, 5H), 10,93 (s a, 2H)

Ejemplo 101 (Compuesto 108)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 108 (65 mg, 60%) a partir del Compuesto 106 (0,104 g, 0,248 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (5 ml), clorhidrato de hidroxilamina (0,017 g, 0,245 mmol) y trietilamina (0,062 g, 0,614 mmol). IQPA-EM (m/z): 433 (M^-1)

Ejemplo 102 (Compuesto 109)

- 10 De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 109 (1,08 g, 87%) a partir del Compuesto 106 (1,20 g, 2,86 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (5 ml) y 4 mol/l de solución de metilamina-metanol (10 ml, 40 mmol).

AP-EM (m/z): 431 (M^-1)

Ejemplo 103 (Compuesto 110)

- 15 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3-(dimetilaminocarbonil)propiofenona=tiosemicarbazona (3,67 g, 79%) a partir de 3-(dimetilaminocarbonil)propiofenona (4,00 g, 18,7 mmol) y tiosemicarbazida (1,70 g, 18,7 mmol).

- 20 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 110 (1,64 g, 49%) a partir de la 3-(dimetilaminocarbonil)propiofenona=tiosemicarbazona (2,00 g, 7,99 mmol) preparada anteriormente, cloruro de pivaloilo (3,94 ml, 32,0 mmol) y piridina (3,11 ml, 38,4 mmol).

AP-EM (m/z): 447 (M^+1)

Ejemplo 104 (Compuesto 111)

- 25 De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 111 (480 mg, 84%) a partir del Compuesto 106 (51,8 mg, 0,124 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (0,5 ml), etanolamina (7,58 mg, 0,248 mmol) y trietilamina (18,8 mg, 0,186 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 2H), 3,33-3,44 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 6,18 (s a, 1H), 7,22-7,35 (m, 6H), 8,01 (s a, 1H)

- 30 Ejemplo 105 (Compuesto 112)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 112 (400 mg, 68%) a partir del Compuesto 106 (51,8 mg, 0,124 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (0,5 ml), n-butilamina (18,14 mg, 0,248 mmol) y trietilamina (18,8 mg, 0,186 mmol).

- 35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,92 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25-1,60 (m, 4H), 1,29 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 2,16 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 5,62 (s a, 1H), 7,23-7,34

(m, 5H), 7,94 (s a, 1H)

Ejemplo 106 (Compuesto 113)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 113 (50 mg, 81%) a partir del Compuesto 106 (51,8 mg, 0,124 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (0,5 ml), ciclohexilamina (24,6 mg, 0,248 mmol) y trietilamina (18,8 mg, 0,186 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,05-1,50 (m, 6H), 1,28 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 5,50 (s a, 1H), 7,10-7,38 (m, 5H), 7,93 (s a, 1H)

Ejemplo 107 (Compuesto 114)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo la 4-carbometoxibutirofenona=tiosemicarbazona (0,700 g, 88%) a partir de 4-carbometoxibutirofenona (0,588 g, 2,85 mmol) y tiosemicarbazida (0,260 g, 2,85 mmol).

Etapas 2: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 114 (318 mg, 64%) a partir de la 4-carbometoxibutirofenona=tiosemicarbazona preparada anteriormente, cloruro de pivaloilo (0,549 ml, 4,45 mmol) y piridina (0,431 ml, 5,34 mmol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,51-1,60 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 3,03-3,17 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,95 (s a, 1H)

Ejemplo 108 (Compuesto 115)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, se obtuvo el Compuesto 115 (234 mg, 95%) a partir del Compuesto 114 (254 mg, 0,567 mmol) preparado en el Ejemplo 107, hidróxido sódico (70,0 mg, 1,75 mmol), agua (2 ml) y etanol (4 ml).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 6H), 7,92 (s a, 1H)

Ejemplo 109 (Compuesto 116)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 116 (0,028 g, 55%) a partir del Compuesto 115 (50,0 mg, 0,115 mmol) preparado en el Ejemplo 108, cloruro de oxalilo (0,5 ml) y una solución al 40% de metilamina-metanol (5 ml).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,50-1,65 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 4H), 2,80 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,13 (m, 1H), 5,71 (s a, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,97 (s a, 1H)

Ejemplo 110 (Compuesto 117)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 117 (0,024 g, 47%) a partir del Compuesto 115 (51,5 mg, 0,119 mmol) preparado en el Ejemplo 108, cloruro de oxalilo (0,5 ml) y 4 mol/l de una solución de amoníaco-metanol (5 ml).

AP-EM (m/z): 431 (M⁻-1)

Ejemplo 111 (Compuesto 118)

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

5 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)

10 El Compuesto 118 (10,6 mg, 0,0323 mmol) preparado en el Ejemplo 111 se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml). A la solución se le añadieron dimetilaminopiridina (7,9 mg, 0,0646 mmol) y piridina (7,8 ml, 0,0969 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. A la solución se le añadió cloruro de pivaloílo (20 ml, 0,162 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

15 se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 12/1), obteniendo 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 (m, 5H), 8,11 (s a, 1H)

20 Ejemplo 113 (Compuesto 120)

Se disolvió 2-(metilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (300 mg, 1,05 mmol) preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 88 en tetrahidrofurano (18 ml). A la solución se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (641 mg, 5,25 mmol) y cloruro de pivaloílo (0,13 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió adicionalmente,

25 después de 1 hora y una vez cada 2 horas, cloruro de pivaloílo (0,065 ml, 0,53 mmol), y la mezcla se agitó durante un total de 3,6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina

30 (cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo el Compuesto 120 (88 mg, rendimiento del 22%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (s, 9H), 2,96 (s, 3H), 4,06 (dd, J = 6,2, 13,7 Hz, 1H), 4,19 (s a, 2H), 4,58 (dd, J = 7,0, 13,7 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,27-7,55 (m, 5H)

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

Ejemplo 114 (Compuesto 121)

35 Se disolvió ácido 6-bromohexanoico (469 mg, 2,41 mmol) en diclorometano (15 ml). A

la solución se le añadió cloruro de oxalilo (0,28 ml, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (15 ml). A la solución se le añadieron el Compuesto 120 (297 mg, 0,802 mmol) preparado en el Ejemplo 113 y piridina (0,20 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, al residuo se le añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 30/1), obteniendo el Compuesto 121 (315 mg, rendimiento del 72%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,86 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 8,2, 13,6 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 5,5, 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 8,40 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 547 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 115 (Compuesto 122)

El Compuesto 121 (315 mg, 0,575 mmol) preparado en el Ejemplo 114 se disolvió en N,N-dietilformamida (9,5 ml). A la solución se le añadió azida sódica (187 mg, 2,88 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (hexano/acetato de etilo = 1/2), obteniendo el Compuesto 122 (211 mg, rendimiento del 72%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (s, 9H), 1,42 (m, 2H), 1,55-1,74 (m, 4H), 2,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,13 (dd, J = 7,2, 14,3 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 8,3, 13,5 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 8,37 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 510 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 116 (Compuesto 123)

El Compuesto 122 (23,6 mg, 0,0463 mmol) preparado en el Ejemplo 115 se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml). A la solución se le añadió trifenilfosfina (36,4 mg, 0,139 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol/amoniaco = 5/0,8/0,2), obteniendo el Compuesto 123 (7,1 mg, rendimiento

del 32%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,31 (s, 9H), 1,47 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,95 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,14 (s a, 3H), 4,65 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,24-7,35 (m, 5H)

5 AP-EM (m/z): 484 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 117 (Compuesto 124)

10 El Compuesto 123 (5,0 mg, 0,010 mmol) preparado en el Ejemplo 116 se disolvió en diclorometano (0,4 ml). A la solución se le añadieron piridina (0,0025 ml, 0,031 mmol) y cloruro de acetilo (0,0015 ml, 0,021 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo el Compuesto 124 (3,9 mg, rendimiento del 72%).

15 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,98 (dd, $J = 5,2, 13,6$ Hz, -1H), 4,64 (dd, $J = 8,2, 13,5$ Hz, -1H), 5,22 (dd, $J = 5,4, 8,2$ Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H), 9,08 (s, 1H) EM-BRA (m/z): 526 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 118 (Compuesto 125)

20 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 3'-hidroxiacetofenona=4-etiltiosemicarbazona (342 mg, 70%) a partir de 3'-hidroxiacetofenona (279 mg, 2,05 mmol) y 4-etiltiosemicarbazida (242 mg, 2,03 mmol).

25 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 125 (90 mg, 60%) a partir de la 3'-hidroxi-acetofenona=4-etiltiosemicarbazona (200 mg, 0,843 mmol) preparada anteriormente, anhídrido acético (260 mg, 2,53 mmol) y piridina (108 μl , 1,34 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,02 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,30-3,47 (s a, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H)

Ejemplo 119 (Compuesto 126)

30 De una manera similar a la del Ejemplo 65, se obtuvo el Compuesto 126 (81 mg, 49%) a partir del Compuesto 125 (187 mg, 0,515 mg) preparado en el Ejemplo 118, metanol (10 ml) y carbonato potásico (1,00 g, 7,24 mmol).

35 RMN ^1H (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,29 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H), 3,40 (s a, 2H), 6,65-6,80 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 11,6 (s a, 1H) Ejemplo 120 (Compuesto 127)

El Compuesto 69 (50,5 mg, 0,172 mmol) preparado en el Ejemplo 66 se disolvió en diclorometano (0,5 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (17,4 mg, 0,172 mmol) e isocianato de etilo (13,6 µl, 0,172 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 1 mol/l de ácido clorhídrico y agua y la mezcla se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol/agua = 90/10/1), obteniendo el Compuesto 127 (53,3 mg, 85%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 7,06 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,35 (m, 3H), 8,41 (s a, 1H)

Ejemplo 121 (Compuesto 128)

De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 128 (500 mg, 63%) a partir de la 3'-hidroxiacetofenona=tiosemicarbazona (398 mg, 1,90 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 59, cloruro de isobutirilo (1,56 ml, 7,60 mmol) y piridina (721 mg, 9,12 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 7,3 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 7,00 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,93 (s a, 1H)

Ejemplo 122 (Compuesto 129)

De una manera similar a la del Ejemplo 65, se obtuvo el Compuesto 129 (298 mg, 85%) a partir del Compuesto 128 (420 mg, 1,00 mmol) preparado en el Ejemplo 121 y carbonato potásico (1,00 g, 7,24 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 5,60 (s a, 1H), 6,63 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,94 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H)

Ejemplo 123 (Compuesto 130)

De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 130 (389 mg, 88%) a partir de la 2'-cloroacetofenona=tiosemicarbazona (253 mg, 1,11 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 53, cloruro de pivaloilo (546 ml, 4,44 mmol) y piridina (389 µl, 4,80 mmol).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,95 (s a, 1H)

Ejemplo 124 (Compuesto 131)

De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 131 (389 mg, 86%) a partir de la 2'-cloroacetofenona=tiosemicarbazona (400 mg, 1,89 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 53, cloruro de isobutirilo (594 ml, 5,67 mmol) y piridina (538 mg, 6,80 mmol).

- 5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,96 (s a, 1H)

Ejemplo 125 (Compuesto 132)

- 10 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(5-bromo-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (7,33 mg, 86%) a partir de 1-(5-bromo-2-tienil)etanona (630 mg, 3,07 mmol) y tiosemicarbazida (281 mg, 3,07 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 132 (158 mg, 58%) a partir de la 1-(5-bromo-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (2,11 mg, 0,758 mmol) preparada anteriormente y anhídrido acético (10 ml).

- 15 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 6,84 (s a, 1H), 6,86 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H)

Ejemplo 126 (Compuesto 133)

- 20 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(3-bromo-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona a partir de 1-(3-bromo-2-tienil)etanona (108 mg, 0,388 mmol) y tiosemicarbazida (36,5 mg, 0,399 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 133 (139 mg, 99%) a partir de la 1-(3-bromo-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona preparada anteriormente y anhídrido acético (10 ml).

- 25 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,96 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H)

Ejemplo 127 (Compuesto 134)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(3-cloro-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona a partir de 1-(3-cloro-2-tienil)etanona (137 mg, 0,853 mmol) y tiosemicarbazida (78 mg, 0,853 mmol).

- 30 Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 134 (158 mg, 58%) a partir de la 1-(3-cloro-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona preparada anteriormente y anhídrido acético (10 ml).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,14 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 6,89 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H)

- 35 Ejemplo 128 (Compuesto 135)

Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 1-(3-cloro-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (96,1 mg, 71%) a partir de 1-(3-cloro-2-tienil)etanona (92,9 mg, 0,578 mmol) y tiosemicarbazida (52,9 mg, 0,578 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 76, se obtuvo el Compuesto 134 (90 mg, 60%) a partir de 1-(3-cloro-2-tienil)etanona=tiosemicarbazona (86,9 mg, 0,372 mmol) preparada anteriormente, cloruro de pivaloilo (138 μ l, 1,12 mmol) y piridina (108 μ l, 1,34 mmol). RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 6,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H)

Ejemplo 129 (Compuesto 136)

El Compuesto 14 (41 mg, 0,17 mmol) preparado en el Ejemplo 11 se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml). A la solución se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,114 mg, 0,522 mmol) y DMAP (43 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo el Compuesto 136 (24 mg, 41%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,14-7,48 (m, 6H)

AP-EM (m/z): 334 (M^- -1)

Ejemplo 130 (Compuesto 137)

El Compuesto 14 (74 mg, 0,31 mmol) preparado en el Ejemplo 11 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml). A la solución se le añadieron hidruro sódico al 60% (50 mg, 1,3 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (0,116 ml, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 40/1 y después acetato de etilo/n-hexano = 3/1), obteniendo el Compuesto 137 (44 mg, 46%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 7,20-7,45 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 307 (M^+ +1)

Ejemplo 131 (Compuesto 138)

Etapa 1: Se disolvió bromuro de cobre (II) (130 mg, 0,583 mmol) en acetonitrilo (5,4 ml). A la solución se le añadió nitrito de terc-butilo (0,093 ml, 0,78 mmol) con refrigeración con hielo. Después de agitar durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió el Compuesto 14 (180 mg, 0,486 mmol) preparado en el Ejemplo 11 y la mezcla se agitó durante 1 hora con aumento

gradual de la temperatura hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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 = 1/18), obteniendo 3-acetil-5-bromo-2-metil-2-fenil-1,3,4-tiadialina (145 mg, 84%).

Etapla 2: Se disolvió la 3-acetil-5-bromo-2-metil-2-fenil-1,3,4-tiadialina (50 mg, 0,17 mmol) preparada anteriormente en diclorometano (0,5 ml). A la solución se le añadió piperidina (0,033 ml, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente piperidina (0,165 ml, 1,67 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo), obteniendo el Compuesto 138 (12 mg, 24%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,60 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 7,20-7,39 (m, 3H), 7,45 (m, 2H)

AP-EM (m/z): 304 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 132 (Compuesto 139)

De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 131, se obtuvo el Compuesto 139 (38 mg, 59%) a partir de la 3-acetil-5-bromo-2-metil-2-fenil-1,3,4-tiadialina (61 mg, 0,20 mmol) preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 131 y 4-metilpiperidina (0,483 ml, 4,08 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,44-1,71 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 7,20-7,49 (m, 3H), 7,46 (m, 2H)

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

Ejemplo 133 (Compuesto 140)

El Compuesto 118 (50 mg, 0,15 mmol) preparado en el Ejemplo 111 se disolvió en diclorometano (2 ml). A la solución se le añadieron piridina (0,031 ml, 0,38 mmol) y cloruro de hexanoílo (0,053 ml, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente piridina (0,012 ml, 0,15 mmol) y cloruro de hexanoílo (0,021 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 15/1), obteniendo 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)

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

Ejemplo 134 (Compuesto 141)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 141 (22 mg, 18%) a partir del Compuesto 118 (100 mg, 0,305 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,062 ml, 0,78 mmol) y cloruro de crotonoilo (0,075 ml, 0,78 mmol).

10 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,91 (dd, $J = 1,7, 7,0$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,99 (dd, $J = 5,6, 13,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 7,6, 13,9$ Hz, 1H), 5,51 (dd, $J = 5,6, 7,6$ Hz, 1H), 5,86 (dd, $J = 1,7, 15,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,0, 15,2$ Hz, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H), 8,49 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 397 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 135 (Compuesto 142)

15 De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 142 (42 mg, 70%) a partir del Compuesto 118 (50 mg, 0,15 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,062 ml, 0,76 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,070 ml, 0,76 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0,87-0,98 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,97 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,22-7,42 (m, 5H)

20 AP-EM (m/z): 397 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 136 (Compuesto 143)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 143 (24 mg, 22%) a partir del Compuesto 118 (80 mg, 0,24 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,069 ml, 0,85 mmol) y cloruro de 2-acetoxiisobutirilo (0,12 ml, 0,85 mmol).

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,65 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,99 (dd, $J = 5,5, 14,0$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,1, 14,0$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J = 5,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 8,53 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 457 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 137 (Compuesto 144)

30 El Compuesto 143 (21 mg, 0,045 mmol) preparado en el Ejemplo 136 se disolvió en un disolvente mixto de metanol (1,6 ml) y agua (0,8 ml). A la solución se le añadió hidróxido de litio (11 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

35

preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 9/1), obteniendo el Compuesto 144 (11 mg, 56%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,44 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,98 (dd, $J = 5,6, 13,9$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 7,8, 13,9$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J = 5,6, 7,8$ Hz, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 9,36 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 415 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 138 (Compuesto 145)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 145 (53 mg, 86%) a partir del Compuesto 118 (50 mg, 0,15 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,031 ml, 0,38 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (0,035 ml, 0,38 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,00 (dd, $J = 5,8, 13,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 7,8, 13,9$ Hz, 1H), 5,46 (dd, $J = 5,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H), 8,94 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 401 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 139 (Compuesto 146)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 146 (105 mg, 85%) a partir del Compuesto 118 (100 mg, 0,305 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,062 ml, 0,76 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,061 ml, 0,76 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,34 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,02 (dd, $J = 5,6, 14,0$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 7,8, 14,0$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 5,6, 7,8$ Hz, 1H), 7,22-7,43 (m, 5H), 8,87 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 405 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 140 (Compuesto 147)

El Compuesto 146 (50 mg, 0,12 mmol) preparado en el Ejemplo 139 se disolvió en metanol (1 ml). A la solución se le añadió dimetilamina acuosa al 50% (0,033 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente dimetilamina acuosa al 50% (0,033 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/acetona = 1/1), obteniendo el Compuesto 147 (20 mg, 39%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,34 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,96 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,36 (a, 1H), 7,25-7,41 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 414 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 141 (Compuesto 148)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 148 (304 mg, 74%) a partir del Compuesto 118 (297 mg, 0,903 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,183 ml, 2,26 mmol) y 4-(cloroformil)butirato de metilo (0,312 ml, 2,26 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00 (m, 2H), 2,32-2,56 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,01 (dd, $J = 5,4, 13,9$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 7,9, 13,9$ Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,21-7,49 (m, 5H), 8,54 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 457 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 142 (Compuesto 149)

De una manera similar a la del Ejemplo 137, el Compuesto 148 (262 mg, 0,573 mmol) preparado en el Ejemplo 141 se trató con hidróxido de litio monohidrato (206 mg, 4,91 mmol), a la mezcla de reacción se le añadieron hielo y 0,5 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y metanol. Después de concentrar el extracto, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 43/7), obteniendo el Compuesto 149 (222 mg, 88%).

RMN ^1H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,99 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 441 ($M^- - 1$)

Ejemplo 143 (Compuesto 150)

El Compuesto 149 (83 mg, 0,19 mmol) preparado en el Ejemplo 142 se disolvió en 1,2-dicloroetano (3,2 ml). A la solución se le añadió cloruro de tionilo (3,2 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo el Compuesto 150 (61 mg, 76%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,09 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,95 (dd, $J = 3,7, 13,9$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 9,6, 13,9$ Hz, 1H), 5,70 (dd, $J = 3,7, 9,6$ Hz, 1H), 7,29-7,47 (m, 3H), 7,58 (m, 2H)

AP-EM (m/z): 425 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 144 (Compuesto 151)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 151 (113 mg, 78%) a partir del Compuesto 118 (100 mg, 0,305 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,062 ml, 0,76 mmol) y cloruro de 4-bromobutirilo (0,088 ml, 0,76 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,20 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,55 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,96 (s,

3H), 3,47 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,99 (dd, $J = 5,5, 13,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 7,9, 13,9$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 5,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,23-7,42 (m, 5H), 8,18 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 476 (M^{-1})

Ejemplo 145 (Compuesto 152)

- 5 El Compuesto 151 (70 mg, 0,15 mmol) preparado en el Ejemplo 144 se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,8 ml). A la solución se le añadió hidruro sódico al 60% (9 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 9/1), obteniendo el Compuesto 152 (51 mg, 88%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,20 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,99 (dd, $J = 5,5, 13,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,1, 13,9$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 5,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H)

- 15 AP-EM (m/z): 397 (M^{+1})

Ejemplo 146 (Compuesto 153)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 153 (120 mg, 80%) a partir del Compuesto 118 (100 mg, 0,305 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,087 ml, 1,1 mmol) y cloruro de 5-bromovalerilo (0,143 ml, 1,07 mmol).

- 20 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,75-1,98 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,40 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,99 (dd, $J = 5,5, 13,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 7,9, 13,9$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J = 5,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,23-7,42 (m, 5H), 8,22 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 491, 493 (M^{+1})

Ejemplo 147 (Compuesto 154)

- 25 De una manera similar a la del Ejemplo 145, se obtuvo el Compuesto 154 (36 mg, 72%) a partir del Compuesto 153 (60 mg, 0,12 mmol) preparado en el Ejemplo 146 e hidruro sódico al 60% (7 mg, 0,2 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,81-2,02 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,95 (dd, $J = 4,8, 13,8$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 8,4, 13,8$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J = 4,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,25-7,41 (m, 5H)

- 30 AP-EM (m/z): 411 (M^{+1})

Ejemplo 148 (Compuesto 155)

De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 155 (122 mg, 80%) a partir del Compuesto 118 (99 mg, 0,30 mmol) preparado en el Ejemplo 111, piridina (0,061 ml, 0,75 mmol) y cloruro de 6-bromohexanoilo (0,115 ml, 0,754 mmol).

- 35

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-1,77 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 5,4, 14,0 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 7,9, 14,0 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 5,4, 7,9 Hz, 1H), 7,20-7,43 (m, 5H), 8,06 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 505, 507 ($\text{M}^+ + 1$)

5 Ejemplo 149 (Compuesto 156)

De una manera similar a la del Ejemplo 145, se obtuvo el Compuesto 156 (17 mg, 32%) a partir del Compuesto 155 (63 mg, 0,12 mmol) preparado en el Ejemplo 148 e hidruro sódico al 60% (7 mg, 0,2 mmol).

10 RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,55-1,78 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,87 (dd, J = 7,9, 13,7 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 5,6, 13,7 Hz, 1H), 7,20-7,41 (m, 6H)

AP-EM (m/z): 425 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 150 (Compuesto 157)

15 El Compuesto 99 (1,50 g, 3,21 mmol) preparado en el Ejemplo 92 se disolvió en metanol (30 ml). A la solución se le añadió gradualmente borohidruro sódico (1,21 g, 32,0 mmol) a 50°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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/metanol = 20/1), obteniendo el Compuesto 157 (0,26 g, 21%).

20 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,31 (s, 9H), 2,62 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 385 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 151 (Compuesto 158)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 133, se obtuvo el Compuesto 158 (114 mg, 85%) a partir del Compuesto 157 (97 mg, 0,25 mmol) preparado en el Ejemplo 150, piridina (0,051 ml, 0,63 mmol) y cloruro de 4-bromobutirilo (0,073 ml, 0,63 mmol).

30 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (s, 9H), 2,22 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,45 (t a, 1H), 7,21-7,39 (m, 5H), 8,00 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 533, 535 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 152 (Compuesto 159)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 145, se obtuvo el Compuesto 159 (64 mg, 68%) a partir del Compuesto 158 (110 mg, 0,206 mmol) preparado en el Ejemplo 151 e hidruro sódico al 60% (12 mg, 0,31 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (s, 9H), 2,23 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,01 (t a, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 453 ($\text{M}^+ + 1$)

5 Ejemplo 153 (Compuesto 160)

El Compuesto 119 (21 mg, 0,052 mmol) preparado en el Ejemplo 112 se disolvió en un disolvente mixto de tolueno (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). A la solución se le añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) (43 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 20/1), obteniendo el Compuesto 160 (15 mg, 67%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (s, 9H), 2,76 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,08 (dd, $J = 7,3$, 13,8 Hz, 1H), 5,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J = 7,3$, 13,8 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H), 8,16 (s, 1H)

AP-EM (m/z): 429 ($\text{M}^+ + 1$)

15 Ejemplo 154 (Compuesto 161)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 161 (70 mg, 37%) a partir del Compuesto 106 (0,165 g, 0,393 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (2 ml), 2-(metilamino)etanol (295 mg, 3,93 mmol) y trietilamina (476 mg, 4,72 mmol).

AP-EM (m/z): 475 ($\text{M}^- - 1$)

20 Ejemplo 155 (Compuesto 162)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 162 (135 mg, 68%) a partir del Compuesto 106 (0,165 g, 0,393 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (2 ml) y dietanolamina (413 mg, 3,93 mmol).

AP-EM (m/z): 507 ($\text{M}^+ + 1$)

25 Ejemplo 156 (Compuestos 163 y 164)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvieron el Compuesto 163 (6,2 mg, 5%) y el Compuesto 164 (36,1 mg, 31%) a partir del Compuesto 106 (0,099 g, 0,237 mmol) preparado en el Ejemplo 99, cloruro de oxalilo (1,25 ml) y 3-amino-1,2-propanodiol (92 ml, 1,19 mmol).

30 Compuesto 163

AP-EM (m/z): 493 ($\text{M}^+ + 1$)

Compuesto 164

AP-EM (m/z): 493 ($\text{M}^+ + 1$)

35 Ejemplo 157 (Compuesto 165)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 165 (37 mg, 33%) a partir del Compuesto 115 (0,102 g, 0,236 mmol) preparado en el Ejemplo 108, cloruro de oxalilo (1,25 ml) y 2-aminoetanol (144 mg, 2,36 mmol).

AP-EM (m/z): 477 ($M^+ + 1$)

5 Ejemplo 158 (Compuesto 166)

El Compuesto 105 (0,200 g, 0,461 mmol) preparado en el Ejemplo 98 se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). A la solución se le añadió hidruro de litio y aluminio (30 mg, 0,791 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua e hidróxido sódico acuoso al 30%. El precipitado insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 9/1), obteniendo el Compuesto 166 (64,0 mg, 34%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,65 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 5H), 7,95 (s a, 1H)

15 AP-EM (m/z): 404 ($M^- - 1$)

Ejemplo 159 (Compuesto 167)

El Compuesto 166 (0,0448 g, 0,110 mmol) preparado en el Ejemplo 158 se disolvió en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml). A la solución se le añadió cloruro de sulfamoilo (51,1 mg, 0,442 mmol) a 0°C con agitación y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se agitó. El sólido depositado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 30/1), obteniendo el Compuesto 167 (30,2 mg, 57%).

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,89 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,08 (s a, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,93 (s a, 1H)

AP-EM (m/z): 483 ($M^- - 1$)

Ejemplo 160 (Compuestos 168 y 169)

Etapa 1: Se disolvió clorhidrato de 2-aminoacetofenona (4,56 g, 26,6 mmol) en diclorometano (250 ml). A la solución se le 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, a la mezcla se le añadió 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 le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico y los

cristales depositados se recogieron por filtración y se secaron, obteniendo 2-(clorometilsulfonilamino)acetofenona (5,00 g, 76%).

RMN ^1H (300 MHz, 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)

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

Etapa 2: La 2-(clorometilsulfonilamino)acetofenona (1,00 g, 4,05 mmol) preparada anteriormente y clorhidrato de tiosemicarbazida (1,03 g, 8,07 mmol) se disolvieron en metanol (60 ml). A la solución se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1,00 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadieron acetato de etilo y carbonato ácido sódico acuoso saturado y la mezcla se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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), obteniendo 2-(clorometilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (0,51 g, 40%).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,17 (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: La 2-(clorometilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (7,48 g, 23,4 mmol) preparada anteriormente se disolvió en cloroformo (250 ml). A la solución se le añadieron piridina (11,4 ml, 141 mmol) y cloruro de pivaloílo (8,70 ml, 70,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió anhídrido acético (4,40 ml, 46,6 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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), obteniendo el Compuesto 168 (3,56 g, 25%) y el Compuesto 169 (1,77 g, 14%).

Compuesto 168

30 RMN ^1H (300 MHz, 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

35 RMN ^1H (300 MHz, 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 = 14,3 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)

5 Etapa 1: Se disolvió clorhidrato de 2-aminoacetofenona (1,00 g, 5,85 mmol) en diclorometano (50 ml). A la solución se le 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, a la mezcla se le añadió 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 le añadieron 2
10 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió un disolvente mixto de acetato de etilo y n-hexano para la cristalización, obteniendo 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona (0,42 g, 32%).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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 (t, J = 5,1 Hz, 1H)

AP-EM (m/z): 225 (M⁺)

Etapa 2: La 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona (0,32 g, 1,42 mmol) preparada anteriormente y clorhidrato de tiosemicarbazida (0,27 g, 2,13 mmol) se disolvieron en metanol (20 ml). A la
20 solución se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y carbonato ácido sódico acuoso saturado y la mezcla se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se
25 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/1), obteniendo 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (0,25 g, 58%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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), 7,42 (s a, 1H), 7,52-7,53 (m, 3H), 7,81 (s a, 1H), 8,70 (m, 1H)

30 AP-EM (m/z): 297 (M⁺)

Etapa 3: La 2-(vinilsulfonilamino)acetofenona=tiosemicarbazona (0,25 g, 0,83 mmol) preparada anteriormente se disolvió en acetona (10 ml). A la solución se le añadieron 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 le añadió anhídrido acético (0,16 ml, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 3 días a temperatura ambiente. La
35

mezcla de reacción se concentró, al residuo se añadieron acetato de etilo y 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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), obteniendo 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, $J = 16,5, 9,9$ 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), 3,85 (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 a, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,27 (d a, $J = 16,5$ 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)

El Compuesto 170 (0,05 g, 0,11 mmol) preparado en la Etapa 3 del Ejemplo 161 se disolvió en acetonitrilo (3 ml). A la solución se le añadió morfolina (0,10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1), obteniendo 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 (d quint., $J = 16,5, 6,0$ 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 una 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), 2,32 (s, 3H), 2,65 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,05-3,09 (m, 2H), 3,18-3,20 (m, 2H), 4,00 (d, $J = 13,5$ Hz, 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 una 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 2 mol/l de solución de dimetilamina y metanol (0,10 ml).

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, $J = 13,5$ Hz, 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)

De una 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)

De una 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 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 2,63 (quint., $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,73 (c a, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,84 (c 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)

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

Ejemplo 167 (Compuesto 177)

De una 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 2 mol/l de solución de dimetilamina y metanol (0,10 ml).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 2,25 (s, 6H), 2,73 (c a, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,84 (c 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)

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

Ejemplo 168 (Compuesto 178)

De una manera similar a la del Ejemplo 11, se obtuvo el Compuesto 178 (64,0 mg, 38%) a partir de la carbometoxi-propiofenona=tiosemicarbazona (0,144 g, 0,543 mmol)

preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 98, anhídrido acético (77 μ l, 0,814 mmol) y piridina (79 μ l, 0,977 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,13 (s, 3H), 2,20-2,70 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 6,52 (s a, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H)

5 Ejemplo 169 (Compuesto 179)

De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 179 (24,0 mg, 94%) a partir del Compuesto 178 (0,0200 g, 0,0650 mol) preparado en el Ejemplo 168, cloruro de pivaloilo (16 μ l, 0,130 mmol) y piridina (15 μ l, 0,182 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,17-2,75 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 7,18-7,32 (m, 5H), 8,02 (s a, 1H)

10 AP-EM (m/z): 390 (M^- -1)

AP-EM (m/z): 390 (M^- -1)

Ejemplo 170 (Compuesto 180)

El Compuesto 100 (304 mg, 0,0690 mmol) preparado en el Ejemplo 93 y cloruro de cerio heptahidrato (257 mg, 0,690 mmol) se disolvieron en metanol (800 ml). A la solución se le añadió gradualmente borohidruro sódico (522 mg, 13,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (100 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase 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/n-hexano = 9/1/1/1), obteniendo el Compuesto 180 (217 mg, 85%).

15

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 (M^+ +1)

25 Ejemplo 171 (Compuesto 181)

De una 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 μ l, 0,810 mmol) y cloruro de pivaloilo (83,4 μ l, 0,676 mmol).

AP-EM (m/z): 455 (M^+ +1)

30 Ejemplo 172 (Compuesto 182)

El Compuesto 180 (60,6 mg, 0,170 mmol) obtenido en el Ejemplo 170 se disolvió en diclorometano. A la solución se le añadieron piridina (63,2 ml, 0,788 mmol) y cloruro de 5-bromovalerilo (23,0 μ l, 0,172 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se

35

evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,3 ml). A la solución se le añadió acetato sódico (58,7 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (20 ml) y 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo. Y después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/acetona/acetato de etilo/n-hexano = 9/1/1/1), obteniendo el Compuesto 182 (42,5 mg, 45%).

AP-EM (m/z): 453 ($M^{+}+1$)

Ejemplo 173 (Compuesto 183)

El Compuesto 180 (100 mg, 0,270 mmol) preparado en el Ejemplo 170 y piridina (31,5 µl, 0,389 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml). A la solución se le añadieron cloruro de 4-bromobutirilo (37,5 µl, 0,324 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (20 ml) y carbonato potásico (1,0 g) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/acetona/acetato de etilo/n-hexano = 9/1/1/1), obteniendo el Compuesto 183 (27,6 mg, 37%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,31-3,47 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 2H), 5,0 (s a, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 437 ($M^{-}+1$)

Ejemplo 174 (Compuesto 184)

De una manera similar a la del Ejemplo 173, el Compuesto 180 (84,1 mg, 0,227 mmol) preparado en el Ejemplo 170 se trató con piridina (88,0 µl, 1,09 mmol) y cloruro de 5-bromovalerilo (121 µl, 0,908 mmol) y después se trató con metanol y carbonato potásico (1,0 g), obteniendo el Compuesto 184 (89,1 mg, 81%).

AP-EM (m/z): 485 ($M^{+}+1$)

Ejemplo 175 (Compuesto 185)

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

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) 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)

- 5 De una 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 heptahidrato (15,1 g, 40,5 mol) y borohidruro sódico (12,8 g, 338 mol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) 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)

- 10 Ejemplo 177 (Compuesto 187)

De una 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).

- 15 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) 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 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 178 (Compuesto 188)

- 20 De una manera similar a la del Ejemplo 172, se obtuvo el Compuesto 188 (42,5 mg, 45%) a partir del Compuesto 186 (100 mg, 0,221 mmol) preparado en el Ejemplo 176, piridina (85 μl , 1,05 mmol), cloruro de 4-bromobutirilo (110 μl , 0,949 mmol) y carbonato potásico (1,0 g).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,50-2,81 (m, 5H), 2,96 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 4,52 (s a, 1H), 7,20-7,34 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 424 ($\text{M}^- - 1$)

- 25 Ejemplo 179 (Compuesto 189)

De una manera similar a la del Ejemplo 172, se obtuvo el Compuesto 189 (27,6 mg, 37%) a partir del Compuesto 186 (60,6 mg, 0,170 mmol) preparado en el Ejemplo 176, piridina (63,2 μl , 0,788 mmol), cloruro de 5-bromovalerilo (110 μl , 0,949 mmol) y carbonato potásico (1,0 g).

- 30 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,79-1,99 (m, 4H), 2,54-2,75 (m, 5H), 2,96 (s, 3H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,36 (s a, 1H), 7,20-7,37 (m, 5H)

AP-EM (m/z): 439 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 180 (Compuesto 190)

- 35 De una manera similar a la del Ejemplo 170, se obtuvo el Compuesto 190 (86,5 mg,

0,248 mmol) a partir del Compuesto 105 (1,01 g, 2,33 mmol) preparado en el Ejemplo 98 y borohidruro sódico (2,20 g, 58,2 mmol).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (s, 9H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,63-2,86 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,09 (s a, 2H), 7,22-7,43 (m, 5H)

5 Ejemplo 181 (Compuesto 191)

El Compuesto 191 (89,5 mg, 29%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 133 a partir del Compuesto 190 (86,5 mg, 0,248 mmol) obtenido en el Ejemplo 180 y cloruro de 4-bromobutirilo (57 μl , 0,495 mmol).

AP-EM (m/z): 496 (M^- -1)

10 Ejemplo 182 (Compuesto 192)

El Compuesto 191 (89,5 mg, 0,18 mmol) preparado en el Ejemplo 181 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). A la solución se le añadió hidruro sódico al 60% (14 mg, 0,359 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido acético y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, después 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 = 2/1), obteniendo el Compuesto 192 (30,2 mg, 40%).

15 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (s, 9H), 2,17-2,42 (m, 3H), 2,53-2,84 (m, 4H), 3,38-3,50 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 7,22-7,39 (m, 5H)

20 Ejemplo 183 (Compuesto 193)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, se obtuvo el Compuesto 193 (21,7 mg, 74%) a partir del Compuesto 192 (30,2 mg, 0,723 mmol) preparado en el Ejemplo 182 e hidróxido sódico (8,7 mg, 0,217 mmol).

25 AP-EM (m/z): 402 (M^- -1)

Ejemplo 184 (Compuesto 194)

De una manera similar a la del Ejemplo 100, se obtuvo el Compuesto 194 (7,3 mg, 30%) a partir del Compuesto 193 (21,7 mg, 0,054 mmol) preparado en el Ejemplo 183, cloruro de oxalilo (0,25 ml) y 2-aminoetanol (16 μl , 26,9 mmol).

30 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (s, 9H), 2,17-2,28 (m, 3H), 2,54-2,82 (m, 2H), 3,34-3,46 (m, 3H), 3,72 (dd, J = 4,0, 6,0 Hz, 2H), 3,96 (c a, J = 7,0 Hz, 2H), 7,32-7,34 (m, 5H)

Ejemplo 185 (Compuesto 195)

Etapas 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 2-acetoxi-1-indanona=tiosemicarbazona (3,23 g, 57%) a partir de 2-acetoxi-1-indanona (4,1 g, 21,6 mmol) y clorhidrato de tiosemicarbazida (3,0 g, 23,7 mmol).

35

Etapla 2: De una manera similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvo acetato de 3-acetil-5-aminoespiro[1,3,4-tiadiazolin-2,1'-indan]-2'-ilo (187,4 mg, 48%) a partir de la 2-acetoxi-1-indanona=tiosemicarbazona (335,5 mg, 1,27 mmol) preparada anteriormente, piridina (13 ml) y anhídrido acético (136 μ l, 1,53 mmol).

- 5 Etapa 3: El acetato de 3-acetil-5-aminoespiro[1,3,4-tiadiazolin-2,1'-indan]-2'-ilo (163,8 mg) preparado anteriormente se disolvió en diclorometano (2,0 ml). A la solución se le añadieron piridina (520 μ l, 6,44 mmol) y cloruro de pivaloilo (661 μ l, 5,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y cloroformo y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, después 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/acetato de etilo = 3/2), obteniendo el Compuesto 195 (118,0 mg, 57%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

AP-EM (m/z): 390 ($M^+ + 1$)

- 15 Ejemplo 186 (Compuesto 196)

El Compuesto 195 (90,3 mg, 0,233 mmol) preparado en el Ejemplo 185 se disolvió en solución en metanol de amoniaco al 10% (4,8 ml) y la solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 3/2), obteniendo el Compuesto 196 (16,6 mg, 20%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros. EM-BRA (m/z): 348 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 187 (Compuesto 197)

- 25 Etapa 1: De una manera similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 1, se obtuvo 4-acetoxi-1-indanona=tiosemicarbazona (2,78 g, 80%) a partir de 4-acetoxi-1-indanona (2,51 g, 13,2 mmol) y clorhidrato de tiosemicarbazida (1,85 g, 14,5 mmol).

Etapa 2: De una manera similar a la del Ejemplo 11, se obtuvo el Compuesto 197 (193,9 mg, 39%) a partir de la 4-acetoxi-1-indanona=tiosemicarbazona (364,5 mg, 1,38 mmol) preparada anteriormente, anhídrido acético (123 μ l, 1,38 mmol) y piridina (112 μ l, 1,38 mmol).

- 30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,18 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,09-3,30 (m, 2H), 4,17 (s a, 2H), 6,99 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (m, 2H)

Ejemplo 188 (Compuesto 198)

De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 198 (136 mg, 98%) a partir del Compuesto 197 (108,8 mg, 0,356 mmol) preparado en el Ejemplo 187, piridina (346 μ l, 4,28 mmol) y cloruro de pivaloilo (439 μ l, 3,56 mmol).

- 35 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,56-2,63 (m, 1H),

2,79-2,92 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 8,08 (s a, 1H)

Ejemplo 189 (Compuesto 199)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 199 (70,0 mg, 94%) a partir del Compuesto 198 (83,1 mg, 0,214 mmol) preparado en el Ejemplo 188 y solución en metanol de amoníaco al 10% (4,2 ml).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 1H), 3,07-3,27 (m, 2H), 5,25 (s a, 1H), 6,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H)

Ejemplo 190 (Comprimidos)

Se obtienen comprimidos que comprenden la siguiente composición de acuerdo con el procedimiento convencional.

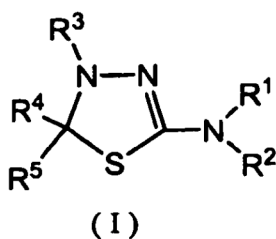
Compuesto 1	5 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de patata	30 mg
Alcohol polivinílico	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Colorante de alquitrán	cantidad traza

Aplicabilidad Industrial

La presente invención proporciona un derivado de tiadiazolina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo 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 cerebral, cáncer laríngeo, cáncer hematológico, tumor urinario o genital incluyendo cáncer de vejiga y cáncer de próstata, cáncer renal, carcinoma de piel, carcinoma hepático, cáncer pancreático o cáncer uterino. Además, la presente invención proporciona un agente antitumoral que comprende un derivado de tiadiazolina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Un uso de un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento que es un agente antitumoral:



< en la que

R¹ representa

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (c) alquinilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (d) alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (e) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (f) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
- (g) arilo sustituido o sin sustituir;

R⁴ representa

- (a) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (b) alquinilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (c) alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (d) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
- (f) arilo sustituido o sin sustituir;

R² representa

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (c) alquinilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (d) alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (e) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (f) -C(=W)R⁶ [en la que

W representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R⁶ representa

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (iii) alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (iv) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (v) arilo sustituido o sin sustituir,
- (vi) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir,
- (vii) -NR⁷R⁸ (en la que R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o R⁷ y R⁸ se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir),
- (viii) -OR⁹ (en la que R⁹ representa alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o
- (ix) -SR¹⁰ (en la que R¹⁰ representa alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],

- (g) -NR¹¹R¹² {en la que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno representa
- (i) un átomo de hidrógeno,
 - (ii) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir,
 - (iii) alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
 - (iv) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, o
 - (v) -C(=O)R¹³ [en la que R¹³ representa alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, -NR^{7A}R^{8A} (en la que R^{7A} y R^{8A} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R⁷ y R⁸ mencionados anteriormente) o -OR^{9A} (en la que R^{9A} tiene el mismo significado que el del R⁹ mencionado anteriormente)]}, o

- (h) -SO₂R¹⁴ (en la que R¹⁴ representa

- (i) alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (ii) alquenilo C₂₋₈ sustituido o sin sustituir,
- (iii) arilo sustituido o sin sustituir, o

(iv) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), o

R^1 y R^2 se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir,

R^5 representa

- 5 (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (b) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (c) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
- (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o
- 10 (f) arilo sustituido o sin sustituir, o

R^4 y R^5 se combinan para representar $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ {en la que Q representa un enlace sencillo, fenileno sustituido o sin sustituir o cicloalquileno C_{3-8} , $m1$ y $m2$ son iguales 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 R^{28} , R^{29} , R^{28A} y R^{29A} son iguales o diferentes y cada uno representa

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (c) $-OR^{30}$ [en la que R^{30} representa

- 20 (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
- (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
- (iv) $-CONR^{31}R^{32}$ (en la que R^{31} y R^{32} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir),
- 25 (v) $-SO_2NR^{33}R^{34}$ (en la que R^{33} y R^{34} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o

- 30 (vi) $-COR^{35}$ (en la que R^{35} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],

- (d) $-NR^{36}R^{37}$ [en la que R^{36} y R^{37} son iguales o diferentes y cada uno representa
- 35 (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(iii) $-\text{COR}^{38}$ (en la que R^{38} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-10} sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir, amino, alquilamino C_{1-10} sustituido o sin sustituir, di(alquil C_{1-10})amino sustituido o sin sustituir o arilamino sustituido o sin sustituir), o

(iv) $-\text{SO}_2\text{R}^{39}$ (en la que R^{39} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)], o

(e) $-\text{CO}_2\text{R}^{40}$ (en la que R^{40} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), y

cuando m_1 o m_2 es un número entero de 2 o más, cada R^{28} , R^{29} , R^{28A} y R^{29A} pueden ser iguales o diferentes, respectivamente, y dos cualesquiera de R^{28} , R^{29} , R^{28A} y R^{29A} que están unidos a los dos átomos de carbono adyacentes pueden combinarse para formar un enlace}, y

R^3 representa

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) $-\text{C}(=\text{W}^A)\text{R}^{6A}$ (en la que W^A y R^{6A} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los W y R^6 mencionados anteriormente);

en la que el sustituyente o sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido, el alcoxi C_{1-10} sustituido, el alquenilo C_{2-8} sustituido, el alquinilo C_{2-8} sustituido, el cicloalquilo C_{3-8} sustituido, el alquilamino C_{1-10} sustituido y el di(alquil C_{1-10})amino sustituido son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo A que consiste en

(1) halógeno, (2) oxo, (3) hidroxilo, (4) nitro, (5) azido, (6) cicloalquilo C_{3-8} , (7) arilo, (8) un grupo heterocíclico,

(9) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido),

(10) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido),

(11) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ (en la que R^{15} y R^{16} son iguales o diferentes y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) hidroxilo, (iii) cicloalquilo C_{3-8} , (iv) alquilo C_{1-10} , (v) alquenilo C_{2-8} , (vi) arilo, (vii) un grupo heterocíclico, (viii) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente

o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), (ix) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido) o (x) alquilo C₁₋₁₀ sustituido {en dicho alquilo C₁₋₁₀ sustituido, el sustituyente o sustituyentes son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxí, alcoxi C₁₋₁₀, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, arilo, un grupo heterocíclico, -CONR^{15A}R^{16A} [en la que R^{15A} y R^{16A} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₁₀ o alquilo C₁₋₁₀ sustituido (en dicho alquilo C₁₋₁₀ sustituido, el sustituyente o sustituyentes (a) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxí, alcoxi C₁₋₁₀, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, arilo, un grupo heterocíclico, amino, alquilamino C₁₋₁₀ y di(alquil C₁₋₁₀)amino), o R^{15A} y R^{16A} se combinan para formar un grupo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente], -NR⁴¹R⁴² [en la que R⁴¹ y R⁴² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcanóilo C₂₋₁₁, aroílo, arilo, un grupo heterocíclico, alquilo C₁₋₁₀ sustituido (el sustituyente en dicho alquilo C₁₋₁₀ sustituido tiene el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (a) mencionados anteriormente en el alquilo C₁₋₁₀ sustituido), un alcanóilo C₂₋₁₁ sustituido (en dicho alcanóilo C₂₋₁₁ sustituido, el sustituyente o sustituyentes (b) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxí, alcoxi C₁₋₁₀, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, amino, alquilamino C₁₋₁₀ y di(alquil C₁₋₁₀)amino), aroílo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho aroílo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (b) mencionados anteriormente en el alcanóilo C₂₋₁₁ sustituido), arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido) o un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), o R⁴¹ y R⁴² se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)]}, o R¹⁵ y R¹⁶ se combinan para formar un grupo heterocíclico o un

grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)>,

(12) $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$ {en la que R^{26} representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) alquilo C_{1-10} , (iii) cicloalquilo C_{3-8} , (iv) alquenilo C_{2-8} , (v) alquinilo C_{2-8} , (vi) arilo, (vii) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido) o (viii) alquilo C_{1-10} sustituido [en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (c) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, $-\text{CONR}^{15\text{B}}\text{R}^{16\text{B}}$ (en la que $\text{R}^{15\text{B}}$ y $\text{R}^{16\text{B}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente), y $-\text{NR}^{41\text{A}}\text{R}^{42\text{A}}$ (en la que $\text{R}^{41\text{A}}$ y $\text{R}^{42\text{A}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente)]},

(13) $-\text{COR}^{26\text{A}}$ (en la que $\text{R}^{26\text{A}}$ tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente),

(14) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ <en la que R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) alquilo C_{1-10} , (iii) alquenilo C_{2-8} , (iv) aroilo, (v) arilo, (vi) un grupo heterocíclico, (vii) cicloalquilo C_{3-8} , (viii) aralquiloalcoxicarbonilo C_{7-15} , (ix) alquilo C_{1-10} sustituido {en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (d) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{19}$ (en la que n representa un número entero de 1 a 15, y R^{19} representa alquilo C_{1-10}), $-\text{CONR}^{15\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$ (en la que $\text{R}^{15\text{C}}$ y $\text{R}^{16\text{C}}$ tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente), $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ [en la que R^{24} representa alquilo C_{1-10} , arilo o arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido)], y $-\text{NR}^{41\text{B}}\text{R}^{42\text{B}}$ (en la que $\text{R}^{41\text{B}}$ y

R^{42B} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente}}, (x) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), (xi) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), (xii) $-\text{COR}^{26B}$ {en la que R^{26B} representa alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, alquilo C_{1-10} sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (c) mencionados anteriormente en el alquilo C_{1-10} sustituido), arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), $-\text{NR}^{26C}\text{R}^{26D}$ (en la que R^{26C} y R^{26D} son iguales o diferentes, y cada uno tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente) o $-\text{OR}^{27}$ [en la que R^{27} representa alquilo C_{1-10} , arilo, alquilo C_{1-10} sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente (c) mencionado anteriormente en el alquilo C_{1-10} sustituido) o arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido))} o (xiii) $-\text{SO}_2\text{R}^{26E}$ (en la que R^{26E} tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente), o R^{17} y R^{18} se combinan para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente)>,

(15) $-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{X}^-$ (en la que R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y cada uno representa alquilo C_{1-10} , o R^{20} y R^{21} se combinan para formar un grupo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente, R^{22} representa alquilo C_{1-10} y X representa cada átomo de cloro, bromo o yodo),

(16) $-\text{OR}^{23}$ {en la que R^{23} representa (i) alquilo C_{1-10} , (ii) cicloalquilo C_{3-8} , (iii) arilo, (iv) un grupo heterocíclico, (v) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), (vi) un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo

significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), (vii) alquilo C_{1-10} sustituido [en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o sustituyentes (e) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-10} , oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , arilo, un grupo heterocíclico, arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), un grupo heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho grupo heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el grupo heterocíclico sustituido), - $O(CH_2CH_2O)_nR^{19A}$ (en la que nA y R^{19A} tienen, respectivamente, el mismo significado que el del R^{19} mencionado anteriormente), - $CONR^{15D}R^{16D}$ (en la que R^{15D} y R^{16D} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16}), y - $NR^{41C}R^{42C}$ (en la que R^{41C} y R^{42C} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{41} y R^{42} mencionados anteriormente)], (viii) - COR^{26F} (en la que R^{26F} tiene el mismo significado que el del R^{26} mencionado anteriormente) o (ix) - $CONR^{15E}R^{16E}$ (en la que R^{15E} y R^{16E} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente)},

(17) - SR^{23A} (en la que R^{23A} tiene el mismo significado que el del R^{23} mencionado anteriormente),

(18) - SO_2R^{25} en la que R^{25} representa (i) alquilo C_{1-10} , (ii) cicloalquilo C_{3-8} , (iii) arilo, (iv) alquilo C_{1-10} sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente (c) mencionado anteriormente en el alquilo C_{1-10} sustituido), (v) arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilo sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes que se mencionan más adelante en el arilo sustituido), o (vi) - $NR^{15F}R^{16F}$ (en la que R^{15F} y R^{16F} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{15} y R^{16} mencionados anteriormente)], y

(19) - OSO_2R^{25A} (en la que R^{25A} tiene el mismo significado que el del R^{25} mencionado anteriormente);

en la que el sustituyente o sustituyentes en el arilo sustituido, el ariloxi sustituido, el arilamino sustituido y el fenileno sustituido son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo B que consiste en

(1) halógeno, (2) alquilo C_{1-10} , (3) nitro, (4) oxo, (5) hidroxilo, (6) alcoxi C_{1-10} , (7) amino, (8) alquilamino C_{1-10} , (9) di(alquil C_{1-10})amino, (10) alquilaminocarboniloxi C_{1-10} , (11) di(alquil

C_{1-10})aminocarbonilo, (12) alcanóilo C_{2-9} , (13) alcanoilamino C_{2-9} , (14) alcanoiloxi C_{2-9} ,
 (15) arilo, (16) arilsulfonilo, (17) amino heterocíclico, (18) aroílo,
 (19) carboxi, (20) alcóxicarbonilo C_{1-10} , (21) ciano, (22) metilendioxi,
 (23) alquilo C_{1-10} sustituido (en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o
 5 sustituyentes (f) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre
 el grupo que consiste en halógeno, oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , amino,
 alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, hidroxí y alcoxi C_{1-10}),
 (24) arilsulfonilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilsulfonilo
 10 sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (f)
 mencionados anteriormente), y
 (25) amino heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho amino
 heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o
 sustituyentes (f) mencionados anteriormente); y

en la que el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y el grupo
 15 heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente son iguales o
 diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo C que consiste en

(1) halógeno, (2) alquilo C_{1-10} , (3) nitro, (4) oxo, (5) hidroxí, (6) alcoxi C_{1-10} , (7) amino, (8)
 alquilamino C_{1-10} , (9) di(alquil C_{1-10})amino, (10) alquilaminocarbonilo C_{1-10} , (11) di(alquil
 C_{1-10})aminocarbonilo, (12) alcanóilo C_{2-9} , (13) alcanoilamino C_{2-9} , (14) alcanoiloxi C_{2-9} ,
 20 (15) arilo, (16) arilsulfonilo, (17) amino heterocíclico, (18) aroílo, (19) carboxi, (20)
 alcóxicarbonilo C_{1-10} , (21) ciano, (22) metilendioxi,
 (23) alquilo C_{1-10} sustituido (en dicho alquilo C_{1-10} sustituido, el sustituyente o
 sustituyentes (f) son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre
 el grupo que consiste en halógeno, oxo, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-10} , amino,
 25 alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, hidroxí y alcoxi C_{1-10}),
 (24) arilsulfonilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho arilsulfonilo
 sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o sustituyentes (f)
 mencionados anteriormente),
 (25) amino heterocíclico sustituido (el sustituyente o sustituyentes en dicho amino
 30 heterocíclico sustituido tienen el mismo significado que el del sustituyente o
 sustituyentes (f) mencionados anteriormente), y
 (26) oxo >.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

35 R^4 es (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (b) alquililo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, (c)

alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir, (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o (f) arilo sustituido o sin sustituir, y

R^5 es (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o (f) arilo sustituido o sin sustituir, o

5 R^4 y R^5 se combinan para representar $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 es (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (b) alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir, (c) alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir.

10

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^5 es (f) arilo sustituido o sin sustituir, o (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^5 es fenilo sustituido o sin sustituir o tienilo sustituido o sin sustituir.

15

6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^4 es (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4 y R^5 se combinan para representar $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$.

20

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4 y R^5 se combinan para representar $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$.

25

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que Q es fenileno sustituido o sin sustituir.

10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 es (a) un átomo de hidrógeno, o (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir.

30

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 es (a) un átomo de hidrógeno.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^2 es (f)

35

$-C(=W)R^6$.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^6 es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en el que W es un átomo de oxígeno.

15. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 y R^2 se combinan para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir junto con el átomo de nitrógeno adyacente.

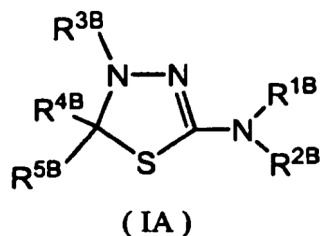
16. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R^3 es $-C(=W^A)R^{6A}$.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R^{6A} es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R^{6A} es alquilo C_{1-10} .

19. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que W^A es un átomo de oxígeno.

20. Un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula general (IA) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



{en la que

R^{1B} representa

(a) un átomo de hidrógeno,

- (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (c) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (d) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (e) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 5 (f) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
 (g) arilo sustituido o sin sustituir;

R^{4B} representa

- (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (b) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 10 (c) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (d) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o
 (f) arilo sustituido o sin sustituir;

R^{2B} representa

- 15 (a) un átomo de hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 (c) alquinilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (d) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (e) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 20 (f) $-C(=W^B)R^{6B}$ [en la que

W^B representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^{6B} representa

- (i) un átomo de hidrógeno,
 (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,
 25 (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,
 (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir,
 (v) arilo sustituido o sin sustituir,
 (vi) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir,
 (vii) $-NR^{7B}R^{8B}$ (en la que R^{7B} y R^{8B} son iguales o diferentes y cada
 30 uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o
 sin sustituir, alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_{3-8}
 sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un grupo
 heterocíclico sustituido o sin sustituir, o R^{7B} y R^{8B} se combinan
 35 junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo
 heterocíclico sustituido o sin sustituir),

(viii) $-OR^{9B}$ (en la que R^{9B} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o

(ix) $-SR^{10B}$ (en la que R^{10B} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],

(g) $-NR^{11B}R^{12B}$ {en la que R^{11B} y R^{12B} son iguales o diferentes y cada uno representa

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,

(iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, o

(v) $-C(=O)R^{13B}$ [en la que R^{13B} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, $-NR^{7B}R^{8B}$ (en la que R^{7B} y R^{8B} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los R^{7B} y R^{8B} mencionados anteriormente) o $-OR^{9B}$ (en la que R^{9B} tiene el mismo significado que el del R^{9B} mencionado anteriormente)]}, o

(h) $-SO_2R^{14B}$ (en la que R^{14B} representa

(i) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(ii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,

(iii) arilo sustituido o sin sustituir, o

(iv) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir), o

R^{1B} y R^{2B} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir,

R^{5B} representa

(a) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o

(b) arilo sustituido o sin sustituir, o

R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CR^{28B}R^{29B})_{p1}-Q^B-(CR^{28BB}R^{29BB})_{p2}-$ (en la que Q^B representa un enlace sencillo, fenileno sustituido o sin sustituir o cicloalquileno C_{3-8} , $p1$ y $p2$ son iguales o diferentes y cada uno representa un número entero de 0 a 4, con la condición de que $p1$ y $p2$ no sean 0 al mismo tiempo,

R^{28B} , R^{29B} , R^{28BB} y R^{29BB} son iguales o diferentes y cada uno representa

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(c) $-OR^{30B}$ [en la que R^{30B} representa

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(iii) alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir,

(iv) $-CONR^{31B}R^{32B}$ (en la que R^{31B} y R^{32B} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir),

(v) $-SO_2NR^{33B}R^{34B}$ (en la que R^{33B} y R^{34B} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), o

(vi) $-COR^{35B}$ (en la que R^{35B} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)],

(d) $-NR^{36B}R^{37B}$ [en la que R^{36B} y R^{37B} son iguales o diferentes y cada uno representa

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

(iii) $-COR^{38B}$ (en la que R^{38B} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-10} sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir, amino, alquilamino C_{1-10} sustituido o sin sustituir, di(alquil C_{1-10})amino sustituido o sin sustituir o arilamino sustituido o sin sustituir), o

(iv) $-SO_2R^{39B}$ (en la que R^{39B} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir)], o

(e) $-CO_2R^{40B}$ (en la que R^{40B} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), y

cuando p1 o p2 es un número entero de 2 o más, cada R^{28B} , R^{29B} , R^{28BB} y R^{29BB} pueden ser iguales o diferentes, respectivamente, y dos cualesquiera de R^{28B} , R^{29B} , R^{28BB} y R^{29BB} que están unidos a los dos átomos de carbono adyacentes pueden combinarse para formar un enlace}, y

R^{3B} representa

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) $-C(=W^{BB})R^{6BB}$ (en la que W^{BB} y R^{6BB} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los W^B y R^{6B} mencionados anteriormente),

con la condición de que cuando R^{2B} y R^{3B} son iguales y son $-CONH^{8C}$ (en la que R^{8C} representa alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir), y

uno de R^{4B} y R^{5B} es alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir,

entonces el otro de R^{4B} y R^{5B} sólo representa cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-8} sustituido o sin sustituir o alquino C_{2-8} sustituido o sin sustituir

[con la condición de que

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

(i) y R^{4B} es metilo,

R^{5B} no es ninguno de fenilo, 3-benzoiloxifenilo, 2-oxo-2H-1-benzopiran-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-noniloxifenilo, 4-fenilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-(benzoimidazol-2-ilamino)fenilo, 4-(1-metilbenzoimidazol-2-ilamino)fenilo, 3-piridilo y 2-naftilo, 2-acetilamino-4-acetil-1,3,4-tiadiazolin-5-ilo,

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

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

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

el otro de R^{4B} y R^{5B} no es 2-feniletlenilo,

(iv) y R^{4B} es 4-metoxifenilo,

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

(v) y R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CH_2)_{p1}-Q^B(CH_2)_{p2}-$ (en la que $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente),

$-(CH_2)_{p1}-Q^B-(CH_2)_{p2}-$, en la que Q^B es un enlace sencillo y la suma de $p1$ y $p2$ es 5, se excluye

(vi) y R^{4B} es 1,2,3-triacetoxipropilo,

R^{5B} no es

3,4-dihidro-3-oxo-2-quinoxalinilo, y

(e) cuando R^{1B} y R^{3B} son átomos de hidrógeno, R^{2B} es acetilo y R^{4B} es metilo, R^{5B} no es fenilo,

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

(i) y R^{4B} es metilo,

R^{5B} no es ninguno de

4-acetoxi-6-metil-2-oxo-2H-piran-3-ilo y 2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilo, y

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

R^{5B} no es fenilo,

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

R^{5B} es piridilo,

15 R^{3B} no es $-\text{COR}^C$ (en la que R^C representa metilo, clorometilo, metoxi, etoxycarbonilmetilo o etoxycarboniletlenilo),

(k) cuando R^{1B} es 4-clorofenilo, R^{2B} es un átomo de hidrógeno, y R^{4B} es metilo,

R^{5B} no es

(1-metilbenzoimidazol-2-ilamino)fenilo, y

20 R^{3B} no es acetilo],

en la que el sustituyente o sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido, el alcoxi C_{1-10} sustituido, el alquenilo C_{2-8} sustituido, el alquínilo C_{2-8} sustituido, el cicloalquilo C_{3-8} sustituido, el alquilamino C_{1-10} sustituido y el di(alquil C_{1-10})amino sustituido son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo A mencionado anteriormente; en la que el sustituyente o sustituyentes en el arilo sustituido, el ariloxi sustituido, el arilamino sustituido y el fenileno sustituido son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo B mencionado anteriormente; y

25 en la que el sustituyente o sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente son iguales o diferentes y de 1 a 3 sustituyentes se seleccionan entre el grupo C mencionado anteriormente}.

21. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R^{4B} es (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (b) alquínilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (c) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir,

35 R^{5B} es (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o (f) arilo sustituido o sin sustituir, o

R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CR^{28B}R^{29B})_{p1}-Q^B-(CR^{28BB}R^{29BB})_{p2}-$ (en la que R^{28B} , R^{29B} , R^{28BB} , R^{29BB} , $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 5 22. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, en el que R^{5B} es (f) arilo sustituido o sin sustituir, o (e) un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 10 23. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, en el que R^{5B} es fenilo sustituido o sin sustituir o tienilo sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 15 24. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en el que R^{4B} es (a) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 20 25. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en el que R^{4B} es alquilo C_{1-10} sustituido, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 25 26. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CR^{28B}R^{29B})_{p1}-Q^B-(CR^{28BB}R^{29BB})_{p2}-$ (en la que R^{28B} , R^{29B} , R^{28BB} , R^{29BB} , $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 30 27. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R^{4B} y R^{5B} se combinan para representar $-(CH_2)_{p1}-Q^B-(CH_2)_{p2}-$ (en la que $p1$, $p2$ y Q^B tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 35 28. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, en el que Q^B es fenileno sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.
29. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, en el que R^{1B} es (a) un átomo de hidrógeno o (b) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

30. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, en el que R^{1B} es (a) un átomo de hidrógeno, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5 31. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30, en el que R^{2B} es (f) $-C(=W^B)R^{6B}$ (en la que W^B y R^{6B} tienen, respectivamente, los mismos significados que los definidos anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10 32. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 31, en el que R^{6B} es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15 33. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 31 ó 32, en el que W^B es un átomo de oxígeno, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

20 34. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, en el que R^{1B} y R^{2B} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

25 35. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 34, en el que R^{3B} es $-C(=W^{BB})R^{6BB}$ (en la que W^{BB} y R^{6BB} tienen, respectivamente, los mismos significados que los de los mencionados anteriormente), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

30 36. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 35, en el que R^{6BB} es (ii) alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir, (iii) alquenilo C_{2-8} sustituido o sin sustituir, o (iv) cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

35 37. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con la reivindicación 35, en el que R^{6BB} es alquilo C_{1-10} , o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

38. El derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en el que W^{BB} es un átomo de oxígeno, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

39. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 38 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

- 5 40. Uso del derivado de tiadiazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 38 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento que es un agente antitumoral.