



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 11-011.427

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS DE TIAZOLIDIN-2,4-DIONA"

Solicitante: ASTRAZENECA AB

Nuestra Ref.: P2011/000016

RESPUESTA AL OFICIO No. 22764, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 450
DE FECHA 18 DE DICIEMBRE DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 15;
- se introdujo la nueva Reivindicación 1, que reclama el grupo de compuestos que corresponde a los Ejemplos 1 a 66, 74, 81 a 83, 84A a 84O, 85 a 88, 91 a 121, 122A a 122Z, 122AA a 122AI, 123 a 152 del Capítulo Descriptivo;
- se introdujo la nueva Reivindicación 2, que reclama específicamente el compuesto del Ejemplo 122AI que corresponde a (R,Z)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)bifenil-3-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 1, 12 y 13 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 1, 12 y 13 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

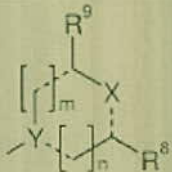
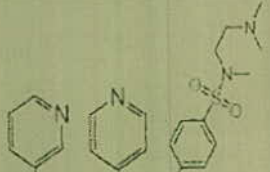
“COMPUESTOS DE TIAZOLIDIN-2,4-DIONA”

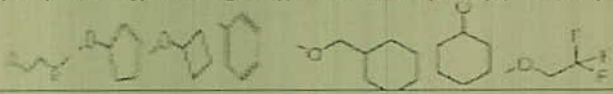
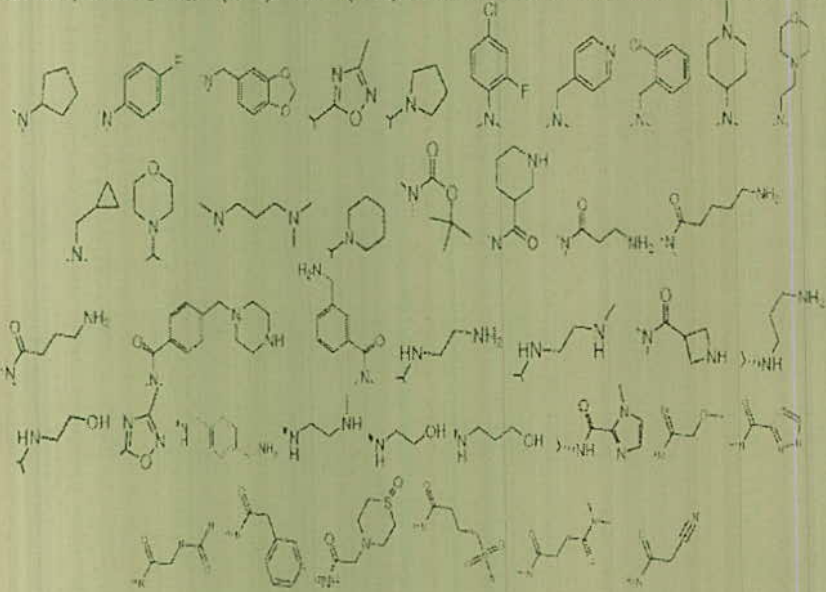
4. a- La Examinadora señala los siguientes problemas de claridad del Capítulo Reivindicatorio:

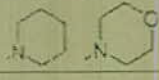
- La Reivindicación 10 es independiente pero no comprende materia diferente a la reclamada en las reivindicaciones anteriores. La Examinadora sugiere hacerla dependiente;
- La Reivindicación 11 se refiere a una composición pero no se encuentra definida por sus ingredientes;
- la expresión “bajo condiciones tales” presente en las Reivindicaciones 14 y 15, no permite caracterizar el procedimiento reclamado. Además, tales reivindicaciones presentan falsa dependencia de las Reivindicaciones 2 y 4, dado que estas últimas reclaman un producto mientras que las primeras reclaman un procedimiento;
- Las Reivindicaciones 2 a 4 y 8 son excesivamente amplias y no son claras porque las definiciones de los radicales R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ incluyen términos funcionales no definidos tales como “carbociclilo” (donde no se define si es cicloalcano, cicloalqueno o

cicloalquino), “arilo” (donde no se define el número de átomos de carbono), y “heterociclilo” o “heterocarbociclilo” (donde no se definen los heterociclos específicos que representan).

El Examinador sugiere limitar la materia reclamada a una generalización razonable de los compuestos que han sido sintetizados y probados de acuerdo con lo soportado en el Capítulo Descriptivo, de la siguiente forma:

Sustituyentes	Soporte de los ejemplos presentados de Fórmula (IA)
R ⁵	-OCH ₃
R ⁶	-OCH ₃
	

Sustituyentes	Soporte de los ejemplos presentados de Formula (IB)
R ⁵	H, CF ₃ , -OCH ₃ , NO ₂ , C(O)NH ₂ , NH ₂
R ⁶	H, -OCH ₃
R ⁷	H, Cl, Br, -OCH ₃ , -OCH ₂ CH ₃ , -OCH ₂ CH(CH ₃) ₂ , -OCH(CH ₃) ₂ 
R ⁸	H, NH ₂ , CH ₂ NH ₂ , CH ₃ , NHCH ₃ , N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂ 
R ⁹	H, CH ₃
X	O, CH ₂ , CHNH ₂ , NH, NC(CH ₃) ₂ , CH(CH ₂) ₂ OH, NCH ₂ CH(CH ₃) ₂ , CHN(CH ₃) ₂ , N(CH ₂) ₃ OH, NH(CH ₂) ₂ OH, N(CH ₂) ₃ CH ₃ , NC(CH ₃) ₃ , NCH ₃ , CHN(CH ₃) ₂ , CHCH ₂ OH, CHOH, CHCH ₂ NH ₂ , N(CH ₂) ₂ NH ₂ , N(CH ₂) ₂ NHCH ₃ , CHCH ₃ , NC(O)CH ₃ , CNHC(O)CH ₃ 
N	0, 1, 2

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados de Fórmula (IC)	
R ⁵	H, -OCH ₃	
R ⁶	H, -OCH ₃	
R ⁷	H	
R ¹⁴	H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , C(CH ₃) ₂	
X	O, NCH ₃ , NCH ₂ CH ₃	
Y	NCH ₃ , O	
N	1,2	

- por último, el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque contiene un número excesivo de reivindicaciones independientes lo cual hace difícil definir el objeto que se busca proteger. Además, el problema de concisión no permite distinguir los compuestos de Fórmula (IX) de los compuestos de Fórmula (IA) y (IB).

b- Considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que las Reivindicaciones originales 1 a 15 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto que ahora reclama particularmente un grupo de compuestos de acuerdo con lo soportado en el Capítulo Descriptivo, los cuales corresponden a los Ejemplos 1 a 66, 74, 81 a 83, 84A a 84O, 85 a 88, 91 a 121, 122A a 122Z, 122AA a 122AI, 123 a 152.

Así, y de acuerdo con las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es claro, conciso, corresponde a compuestos que se encuentran sintetizados y probados de acuerdo con el sustento suministrado en el Capítulo Descriptivo, y delimita completamente el alcance de protección.

5. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones carecen de unidad de invención porque el arte previo afecta la patentabilidad de los compuestos derivados 5-bencilideno tiazolidina-2,4-diona, y porque las reivindicaciones incluyen cuatro (4) grupos inventivos:

- Grupo 1: Compuestos de Fórmula (IA) y método de preparación;
- Grupo 2: Compuestos de Fórmula (IB);
- Grupo 3: Compuestos de Fórmula (IC) y método de preparación;
- Grupo 4: Compuestos de Fórmula (IX)

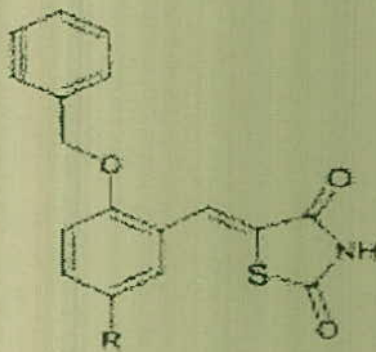
La Examinadora sugiere presentar las solicitudes divisionales que se consideren necesarias o limitar la solicitud inicial a una sola invención.

b- Una vez más, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde se ha limitado la materia de la invención, de modo que ahora el grupo de compuestos de la nueva Reivindicación 1 corresponde a los Ejemplos 1 a 66, 74, 81 a 83, 84A a 84O, 85 a 88, 91 a 121, 122A a 122Z, 122AA a 122AI, 123 a 152.

Vale la pena resaltar que los compuestos de la Reivindicación 1 no solo presentan relación estructural entre sí, sino que además comparten el mismo concepto inventivo, debido a que corresponden a compuestos de tiazolidina-2,4-diona con características comunes en su estructura.

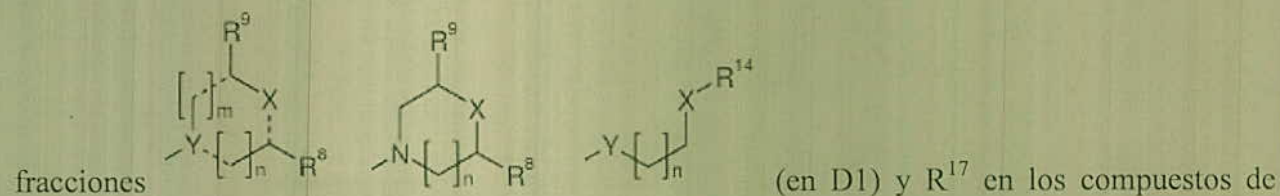
6. La Examinadora señala que el artículo "Synthesis and Biological Evaluation of Thiazolidine-2,4-dione and 2,4-thione Derivatives as Inhibitors of Translation Initiation"¹ (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 divulga derivados de 2'-benciloxi-5'-sustituidos-5-benciliden-tiazolidin-2,4-tiona y diona para el tratamiento del cáncer, de Fórmula:



el cual coincide con los compuestos de Fórmula (IA), (IB), (IC) y (IX) cuando R⁵ es hidrógeno, halógeno, metil, metoxi, nitro, alquilC₁₋₆ y arilo, R⁶ es hidrógeno, y R⁷ es hidrógeno.

La Examinadora afirma que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en las



¹ CHEN H, et al. Biorganic & Medicinal Chemistry Letters. Vol. 14, páginas 5401 a 5405.

Fórmula (IA), (IB), (IC) y (IX), respectivamente. Sin embargo, la Examinadora argumenta que tal diferencia no proporciona efectos técnicos inesperados.

La Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo podría haber producido los compuestos de la invención, al incluir el grupo farmacofórico de D1 para obtener compuestos alternativos de manera obvia.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se reclaman compuestos específicos de tiazolidina-2,4-diona tal y como se indicó en los puntos 1 y 4.b del presente memorial.

Ahora bien, respecto al arte previo citado por la Examinadora, me permito resaltar lo siguiente:

- D1 divulga compuestos estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención, porque todos los compuestos de tiazolidina-2,4-tiona y 2,4-diona de D1 presentan un grupo benciloxi unido a la posición 2 del anillo de bencilideno, mientras que en la misma posición de los compuestos aquí reclamados se incorporan grupos heterocíclicos nitrogenados tales como aminopiperidina, diazepam, aminopirrolidina, piperazina sustituida, piperidina sustituida, morfolino, entre otros, o grupos amino de cadena recta;
- D1 se limita a divulgar compuestos tiazolidina-2,4-tiona y 2,4-diona cuyo anillo de bencilideno siempre se encuentra sustituido en las posiciones 2 y 5; y
- no existe ejemplo alguno en D1 que provea sugerencias específicas respecto a las combinaciones particulares de sustituyentes que presentan los compuestos derivados de tiazolidina-2,4-diona aquí reclamados,

Ahora bien, vale la pena resaltar que el Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, explica que “en el examen de nivel inventivo se pueden combinar dos documentos del estado de la técnica, o diferentes ejemplos de realización o partes de un mismo documento, pero sólo si tal combinación

fuese obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente”².

Con base en lo anterior, me permito anotar que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas contenidas en D1 no habría encontrado sugerencia, motivación o por lo menos ejemplo alguno que lo condujera o guiara inequívocamente a producir compuestos derivados de tiazolidina-2,4-diona con estructuras como las de los compuestos de la presente invención, donde particularmente el anillo de bencilideno se encuentre sustituido en la posición 2 por grupos heterocíclicos nitrogenados tales como aminopiperidina, diazepam, aminopirrolidina, piperazina sustituida, piperidina sustituida, morfolino, entre otras, o grupos amino de cadena recta. De hecho, las enseñanzas de D1 alejarían a dicha persona de la presente invención, y lo conduciría a producir compuestos estructuralmente diferentes.

Así las cosas, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las modificaciones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

ii) Ahora bien, aunque existen ciertas similitudes estructurales entre los compuestos de la presente invención y los divulgados en D1, no es posible afirmar categóricamente que las modificaciones realizadas a un núcleo farmacofórico conocido por su actividad anticancerígena carezcan de efectos técnicos inesperados, tal como lo asegura la Examinadora, pues el mismo documento D1 advierte claramente que la variación de ciertas características estructurales, tal como la elección de sustituyentes, afecta notablemente tal actividad (ver D1, página 5402, párrafo 1 y página 5403, Tabla 1).

Adicionalmente, es de anotar que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos presentan una estructura inesperada y cuando la invención proporciona efectos inesperados o mejorados.

Así las cosas, respetuosamente llamo la atención de la Examinadora sobre los ensayos incluidos en el Capítulo Descriptivo de la solicitud, que enseña resultados de la actividad biológica de los compuestos de la presente invención.

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.1. Página 75 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf).

En primer lugar, se describen los Ensayos de cambio de movilidad de PIM1 y de PIM2 in vitro que determinan la actividad de las enzimas His-PIM1 [2-313] y His-PIM2 [23-299] humana purificadas in vitro, respectivamente (ver Capítulo Descriptivo, páginas 186 y 187).

Utilizando los ensayos señalados, los compuestos de la presente invención presentan valores de CI_{50} para PIM1 $< 5 \mu M$, preferentemente valores de $CI_{50} < 1 \mu M$. Además, en la Tabla 1 se indican magnitudes importantes de la inhibición porcentual de PIM1 y PIM2 a 0,3 μM .

De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establecen que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, y que el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo y que las invenciones en el campo de la química deben considerarse como inventivas cuando los compuestos tienen una estructura inesperada con efectos sorprendentes o mejorados, también impredecibles a partir del arte previo.³

En la presente invención, no solo la estructura de los compuestos es inesperada, sino también la actividad farmacológica proporcionada por los mismos, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

9

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:
(S,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(4-aminopiperidin-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(1,4-diazepan-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-isobutilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(3-cloro-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

10

(Z)-5-(3-cloro-2-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(2-clorobencil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(2-hidroxietyl)-1,4-diazepan-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-butil-1,4-diazepan-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-morfolino-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-tert-butilpiperazin-1-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(S,Z)-5-(3-bromo-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(S,Z)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(S,Z)-5-(3-cloro-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(R,Z)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(S,Z)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4,5-dimetoxibenciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-5-metoxibenciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-5-metoxibenciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-(4,5-dimetoxi-2-pirrolidin-1-ilbenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4,5-dimetoxibenciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-4,5-dimetoxibenciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden}-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden}-tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-*tert*-butil 4-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato;

(Z)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-nitrobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)benzamida;

(Z)-*tert*-butil 4-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato;

(Z)-5-(3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(2-hidroxietoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(5-metoxi-2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

W

(Z)-5-(5-metoxi-2-(2-morfolinoetoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(2-(dietilamino)etoxi)-5-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(2-(dietilamino)etoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(4,5-dimetoxi-2-(piridin-3-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(4,5-dimetoxi-2-(piridin-4-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(5Z)-5-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona;
(5Z)-5-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;
(5Z)-5-(2-morfolin-4-ilbenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona;
(5Z)-5-(3-morfolin-4-ilbenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona;
(5Z)-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-2-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)acetamida;
(Z)-5-(3-(3-(piperidin-1-il)propoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2'-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-N-metilbifenil-4-sulfonamida;
(S)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-metilbenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-fluorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-metilbenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(5-bromo-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-fluorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S)-5-(2-cloro-6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(4-(piperidin-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il)-3-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-metoxi-2-(piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-cloro-2-(piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(R,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(piperidin-3-carbonil)-1,4-diazepan-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(5-aminopentanoil)-1,4-diazepan-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(4-aminobutanoil)-1,4-diazepan-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(3-aminopropanoil)-1,4-diazepan-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(1,4-diazepan-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(4-aminobutanoil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(5-aminopentanoil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(4-(piperazin-1-ilmetil)benzoil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(3-(aminometil)benzoil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(3-(2-aminoetilamino)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(4,5-dimetoxi-2-(3-(2-(metilamino)etilamino)pirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(2-(4-(2-(metilamino)etil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-(2-piperazin-1-ilbenciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

5-(2-(4-(piperidin-3-carbonil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-{2-[4-(azetidin-3-ilcarbonil)piperazin-1-il]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(5Z)-5-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona;

(R,Z)-5-amino-N-(1-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-4,5-dimetoxifenil)pirrolidin-3-il)pentanamida;

(S,Z)-5-amino-N-(1-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-4,5-dimetoxifenil)pirrolidin-3-il)pentanamida;

(S,Z)-5-(2-(3-(3-aminopropilamino)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(R,Z)-5-(2-(3-(3-aminopropilamino)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

19

(R,Z)-5-(2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-bromobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-bromobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-etoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-*tert*-butil 1-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-6-isobutoxifenil)piperidin-3-ilcarbamato;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(ciclohexilmetoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(ciclohexiloxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(±)-(Z)-5-(2-(3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(1,4-diazepan-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-isopropoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-isopropoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-etoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-(4-(aminometil)bencilamino)piperidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(3-cloro-2-(3-(2-(metilamino)etilamino)piperidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(3-cloro-2-(4-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(Z)-5-(2-(3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-metoxietoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(S,Z)-5-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-(2-metoxietoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(R,Z)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(ciclopentiloxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(*R,Z*)-5-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-3-ciclobutoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*R,Z*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)benzamida;
(*S,Z*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)benzamida;
Ácido (*R,Z*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)benzóico;
Ácido (*S,Z*)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)benzóico;
(*R,Z*)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)bifenil-3-il)metileno)tiazolidin-2,4-diona;
(*S,Z*)-5-(2-(3-(3-aminopropilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*S,Z*)-5-(2-(3-(3-aminopropilamino)pirrolidin-1-il)-3-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*S,Z*)-5-(2-(3-(3-aminopropilamino)pirrolidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*Z*)-5-(2-(3-(3-aminopropilamino)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*Z*)-5-(2-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*Z*)-3-amino-*N*-(1-(2-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-4,5-dimetoxifenil)pirrolidin-3-il)propanamida;
(5*Z*)-5-{2-[4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona;
(*R,Z*)-5-(2-(3-(3-aminopropilamino)piperidin-1-il)-3-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
5-(2-(3-aminopropoxi)-5-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(5*Z*)-5-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)benciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona;
N-(1-{2-[(*Z*)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil]-4,5-dimetoxifenil}pirrolidin-3-il)acetamida;
(*Z*)-*N*-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)acetamida;
(*Z*)-5-(2-(3-(2-hidroxietilamino)pirrolidin-1-il)-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*R,Z*)-5-(3-cloro-2-(3-(2-hidroxietilamino)piperidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*R,Z*)-5-(3-cloro-2-(3-(3-hidroxipropilamino)piperidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;
(*S,Z*)-*N*-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-imidazole-2-carboxamida;
(*S,Z*)-*N*-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-metoxiacetamida;

16

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-ureidoacetamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-(piridin-4-il)acetamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-(oxidotiomorfolin-4-il)acetamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-4-sulfamoilbutanamida;

(S,Z)-N1-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-N4,N4-dimetilsuccinamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida;

(S,Z)-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-cianoacetamida;

(S,Z)-2-acetamido-N-(1-(2-cloro-6-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenil)pirrolidin-3-il)acetamida;

(R,Z)-5-(3-cloro-2-(3-(dipropilamino)piperidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(R,Z)-5-(3-cloro-2-(3-(3,3,3-trifluoropropilamino)piperidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona;

5-(2-(3-(isopropilamino)propoxi)-5-metoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(5-amino-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benciliden)tiazolidin-2,4-diona; y

(Z)-5-(2-amino-4,5-dimetoxibenciliden)tiazolidin-2,4-diona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto es (R,Z)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)bifenil-3-il)metileno)tiazolidin-2,4-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
